UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA - PPGRACI
MESTRADO PROFISSIONAL

JOELMA CAVALCANTE RICARDO

AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DE MEMBRANAS DE POLI (ε – CAPROLACTONA) CARREGADAS COM FÁRMACOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS

MANAUS
2020

JOELMA CAVALCANTE RICARDO

AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DE MEMBRANAS DE POLI (ε – CAPROLACTONA) CARREGADAS COM FÁRMACOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Amazonas como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia PPGRACI – Mestrado Profissional na área de Concentração Cirurgia Minimamente Invasiva para a obtenção do Título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Byk

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Marques da Silva Paula

MANAUS

2020

AVALIAÇÃO DA APLICABILIDADE DE MEMBRANAS DE POLI (ε – CAPROLACTONA) CARREGADAS COM FÁRMACOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS

Dissertação de Mestrado Profissional Apresentado à Universidade Federal do Amazonas Como Parte das Exigências do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia – Mestrado Profissional em Cirurgia na Área de Concentração Cirurgia Minimamente Invasiva Para a Obtenção do Título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Byk

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Marques da Silva Paula

Aprovado em 21 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jonas Byk
Universidade Federal do Amazonas – UFAM/PPGRACI

Prof. Dr. Juscimar Carneiro Nunes
Universidade Federal do Amazonas – UFAM/PPGRACI

Prof. Dr. Rúben Fernandes
Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto

MANAUS
2020

R488a

Ricardo, Joelma Cavalcante
Avaliação da aplicabilidade de membranas de poli (e–caprolactona) carregadas com fármacos no tratamento de feridas / Joelma Cavalcante Ricardo . 2020
74 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Jonas Byk
Coorientador: Marcos Marques da Silva Paula
Dissertação (Mestrado Profissional em Cirurgia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Eficácia. 2. Membrana. 3. Heparina Sódica. 4. Ácidos Graxos Essenciais. 5. Poli (e-caprolactona). I. Byk, Jonas. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

A Deus,
Minha Família,
Mestres e Pares, Pelo Incentivo
Em Este Projeto Tornar-se Realidade.
Ao Dr. Carlos Medeiros (in memorian).

AGRADECIMENTOS

A Deus por sua generosidade e complacência com nossa existência, nos colocando as oportunidades em seus momentos perfeitos para que suas obras, os nossos sonhos, sejam enfim realizadas.

Aos pacientes pela razão de ser.

Aos meus esposo e filhos, Walter's e Eva Ricardo, pelo entendimento da presença na ausência, e pelo prazer de "para sempre aprender".

Aos meus pais e irmãos pelo esforço e dedicação investidos em minha educação, e pelo exemplo de postura nas lidas diárias. Por mais longínquo que esteja no tempo, a imensa gratidão que sinto pelos seus atos jamais será esquecida.

Aos colaboradores do projeto; meus orientadores - Dr. Jonas Byk por sua gentileza, capacidade de manter-se aberto para o novo e simplesmente creditar, tornando tudo possível. Dr. Marcos Marques da Silva Paula, pelo estímulo. E, à querida Prof. Christiane Rodrigues pela disposição de tempo, tolerância e vontade em ajudar. Ao Prof. Dr. Joel Lima da Silva Junior, pelo apoio na aplicação e avaliação da esterilização das membranas, à Taísa Lorene Sampaio Farias, companheira de caminhada .

Aos professores do programa de pós-graduação em cirurgia (PPGRACI) pelos ensinamentos e suporte. Em especial, ao Prof. Dr. Ivan Tramujas pela dedicação e interesse no crescimento do programa e à Prof. Dra. Rosane Dias da Rosa, pelos mesmos motivos.

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Rocha - Fundação Centro de Controle de Oncologia de Manaus (FCECON) por sua generosidade e compreensão.

Aos Colegas de turma do programa (PPGRACI), especialmente ao anestesista da turma – Dr. Daniel W, sem o qual o procedimento teria sido suspenso.

Aos envolvidos e não envolvidos no projeto, em especial à equipe do C.T.Q. do H.P.S. 28 de agosto, incansável em sua batalha infinita na luta pela vida e dignidade na morte, em especial ao Dr. Carlos Medeiros, exemplo de profissional em vida, e Dra. Ana Maria Sampaio de Melo, pelo interesse e apoio demostrados à formação acadêmica e a este projeto em especial.

A Universidade Federal do Amazonas pela oportunidade.

"Daí graças em todas as circunstâncias, pois esta é a vontade de Deus para convosco."
[1] Tessalonicenses 5:18

RESUMO

JUSTIFICATIVA: A cobertura ideal das feridas tem sido um desafio para a humanidade desde os primórdios. O anseio por um tratamento rápido, efetivo e indolor, levou a busca de substitutos de pele para as lesões que geravam a perda da proteção dada por sua barreira natural aos agentes agressores, com retardo na cicatrização e prolongamento de sofrimento, provocando aumento de danos teciduais e da dor. O homem já buscou o unguento ideal na terra, no mar e até no ar, pesquisando o benefício de alguns gases. O avanço tecnológico com o aparecimento da escala nanométrica, nos trouxe de volta a eletrofiação, permitindo que reavaliássemos a aplicação um processo secular de confecção de materiais, com o uso difundido na indústria, combinado com novas substâncias para pesquisas na área da saúde. **OBJETIVOS**: **Geral**: Avaliação da aplicabilidade de membranas de poli (ε – caprolactona) carregadas com fármacos no tratamento de feridas. **Específicos:** Verificar a que tipos de feridas as membranas carregadas com HS e AGE e das membranas de PCL puras são aplicáveis. Comparar a eficácia entre as membranas carregadas com fármacos e membranas de PCL puras. Estimar a relação custo-benefício na aplicação das membranas. **MÉTODO**: estudo observacional, prospectivo, randomizado e controlado com a participação de pacientes portadores de feridas limpas ou potencialmente contaminadas em pacientes internados no Hospital e Pronto Socorro 28 de Agosto, na cidade de Manaus – Hospital de referência no Amazonas. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: Grupo 1 – 8 pacientes tratados com a membrana pura. Grupo 2 – 8 pacientes tratados com membrana liberando heparina sódica, Grupo 3 – 8 pacientes tratados com membrana Ácidos Graxos Essenciais. Os resultados foram obtidos através da comparação entre os grupos, com tratamento pelo método não paramétrico de Friedman. **RESULTADOS:** Observou-se diferenças estatisticamente signifativas nas características de maleabilidade, aderência, transparência, com superioridade da membrana pura em relação as demais. A baixa capacidade de absorção das todas a membranas leva a indicação para a cobertura de lesões não secretoras. Todas as membranas possibilitaram importante diminuição no quadro álgico dos pacientes tratados e não houve ocorrência de infecção confirmando a eficácia do método de esterilização com ozônio. **CONCLUSÕES:** todas as membranas utilizadas neste estudo possuem boa aplicabilidade com indicação para lesões que acometam até a derme profunda, e há necessidade de confecção de macroporos para avaliar a possibilidade de aplicção em lesões de maior grau. Constatou-se o baixo custo de produção e por fim, observou-se a grande economia gerada com a aplicação deste material destancando a significativa importância de dar prosseguimento a esta pesquisa para benefício da população.

DESCRITORES: Eficácia; Membrana; Heparina Sódica; Ácidos Graxos Essenciais; Poli (ε-Caprolactona).

ABSTRACT

BACKGROUND: The ideal coverage of wounds has been a challenge for humanity since the beginning. The desire for a quick, effective and painless treatment, led to the search for skin substitutes for the lesions that generated the loss of protection given by its natural barrier to aggressive agents, with delayed healing and prolonged suffering, causing increased tissue damage. and pain. Man has already sought the ideal ointment on land, at sea and even in the air, researching the benefit of some gases. Technological advancement with the appearance of the nanoscale has brought us back to electrospinning, allowing us to re-evaluate the application, a centuries-old process of making materials, with widespread use in industry, combined with new substances for research in the health area. **OBJECTIVE: General:** Evaluation of the applicability of poly (ε - caprolactone) membranes loaded with drugs in the treatment of wounds. **Specifics**: Check which types of wounds HS and AGE loaded membranes and pure PCL membranes are applicable to. Compare effectiveness between drug loaded membranes and pure PCL membranes. Estimate the cost-benefit ratio in the application of the membranes. **METHOD:** observational, prospective, randomized, and controlled study with the participation of patients with clean or potentially contaminated wounds in patients admitted to the Hospital e Pronto Socorro 28 de Agosto, in the city of Manaus - Reference hospital in Amazonas. Patients were randomly assigned to three groups: Group 1 - 8 patients treated with pure membrane. Group 2 - 8 patients treated with membrane releasing sodium heparin, Group 3 - 8 patients treated with membrane Essential Fatty Acids. The results were obtained by comparing the groups, with treatment by Friedman's nonparametric method. **RESULTS:** There were statistically significant differences in the characteristics of malleability, adhesion, transparency, with superiority of the pure membrane in relation to the others. The low absorption capacity of all membranes leads to the indication for covering non-secreting lesions. All membranes allowed an important decrease in the pain of the treated patients and there was no infection, confirming the effectiveness of the ozone sterilization method. **CONCLUSIONS:** all membranes used in this research have good applicability with an indication for lesions that affect up to the deep dermis, and there is a need to make macropores to evaluate the possibility of application in higher grade lesions. The low cost of production was found and, finally, the great savings generated with the application of this material were observed, highlighting the significant importance of continuing this research for the benefit of the population.

KEYWORDS: Efficacy; Membrane; Heparin; Essential Fatty Acids; Poli (ε-Caprolactone).

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Quadro sobre propriedades da PCL 27

Figura 2: Quadro sobre propriedades físico-químicas da PCL 28

Figura 3: Quadro resumo da degradação enzimática do PCL. 29

Figura 4: Quadro resumo do impacto das variáveis materiais, estruturais e ambientais na degradação do PCL. . 31

Figura 5: Etapas da fabricação de uma membrana 33

Figura 6: Procedimento de esterilização com ozônio e embalagem à vácuo das membranas 34

Figura 7: Micrografia da membrana de: (a) PCL; (b) PCL+HS; PCL + AGE (apliação de 1670 vezes) 35

Figura 8: Adesão Celular na Membrana Eletrofiada 35

Figura 9: molhabilidade das membranas 35

Figura 10: CTQ Enfermaria Masculina 37

Figura 11: Pacientes segundo o grupo e o sexo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020. 46

Figura 12. Gráfico Etiologia do ferimento, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020. 47

Figura 13: Troca de curativo, de acordo com o grupo de estudo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020 . 50

Figura 14: Permanência da membrana – paciente excluído dos cálculos. 51

Figura 15: Permanência da membrana. 52

Figura 16: Adaptação das membranas ao leito das feridas a) Rosa; b) azul ; c) verde 52

Figura 17: Adesevidade da membrana; a) Rosa; b) azul ; c) verde. 53

Figura 18: Adesividade/Aderência das membranas, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020. 53

Figura 19: Transparência das membranas; a) Rosa (PCL); b) Azul (PCL+AGE); c) Verde (PCL+HS). 54

Figura 20: Transparência, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020. 54

Figura 21: Escala de avaliação da dor, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020. .. 56

Figura 22: Avaliação de intercorrência, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020. 56

Figura 23: Avaliação custo benefício das membranas 57

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Pacientes segundo o sexo e a faixa etária, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....49

Tabela 02: Pacientes segundo o grupo e o sexo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....50

Tabela 03: Etiologia do ferimento, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....51

Tabela 04: Estatísticas descritivas das idades, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....52

Tabela 05: Pacientes segundo a procedência, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....53

Tabela 6: Local de ocorrência do evento, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....54

Tabela 07: Estatísticas descritivas da permanência hospitalar, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....54

Tabela 08: Troca de curativo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....55

Tabela 09: Permanência da membrana, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....56

Tabela 10: Adesividade/Aderência das membranas, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....57

Tabela 11: Transparência, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020..... 60

Tabela 12: Escala de avaliação da dor, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....62

Tabela 13: Avaliação de intercorrência, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.....63

Tabela 14: Realçao custo unitário das membranas.....64

LISTA DE SIGLAS

AGE	Ácidos Graxos Essenciais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH	Comissão de Controle da Infecção Hospitalar
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTI	Centro de Terapia Intensiva
CTQ	Centro de Terapia em Queimados
DP	Departamento de Pesca
FDA	Food and Drug Administration
HPS	Hospital e Pronto Socorro
HS	Heparina Sódica
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
ICE	Instituto de Ciências Exatas
PCL	Poli **ε** – caprolactona
PDGF-BB	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas – forma isomérica BB
PPGRACI	Programa de Pós-Graduação em Cirurgia
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
Tm	Temperatura de Fusão Cristalina
Tg	Transição Vítrea
MEV	Micrografia Eletrônica de Varredura
GMP	Monofosfato cíclico de guanosina

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 16
2. OBJETIVOS 20
2.1 OBJETIVO GERAL: 20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: 20
3. REFERENCIAL TEÓRICO 21
3.1 A REGIÃO E O CONTEXTO 21
3.2 A BUSCA DA NORMALIDADE 21
3.3 CURATIVO 23
3.4 HEPARINA 24
3.5 ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS 25
3.6 POLI (ε - CAPROLACTONA) 27
3.7 ELETROFIAÇÃO 30
3.8 CARACTERÍSTICAS DAS MEMBRANAS 33
4. MÉTODO 36
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 36
4.2 TIPO DE ESTUDO 36
4.3 ASPECTOS ÉTICOS 36
4.4 TREINAMENTO DA EQUIPE 39
4.5 RECRUTAMENTO 40
4.6 TAMANHO DA AMOSTRA 43
4.7 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS 43
4.8 AVALIÇÃO DA EFICÁCIA DAS MEMBRANAS 43
4.9 BENEFÍCIOS ESPERADOS NO INÍCIO DA PESQUISA 44
4.10 AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO CUSTO BENEFÍCIO 44
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES 45
5.1 APLICAÇÃO 45
5.2 AVALIAÇÃO CUSTO BENEFÍCIO 57
5. CONCLUSÕES 58
ANEXO I 64
ANEXO II 66
ANEXO III 67
ANEXO IV 69
APÊNDICIE A 70
APÊNDICE B 76

INTRODUÇÃO

A pele, do latim *pellis,* recobre todo o corpo animal funcionando como uma barreira de delimitação e proteção dos órgãos internos em relação aos ambientes externos, sendo estes; físicos, químicos e biológicos. O órgão participa intensamente da homeostase, funcionando como um regulador térmico e metabólico, regulando absorções e eliminações, ganhos e perdas entre os meios (LEVER, 1949). Sua dimensão e complexidade, requerem adequada compreensão de suas formas e função, conhecer a pele é fundamental para a definição, identificação e tratamento de suas patologias.

Dividida inicialmente em duas camadas aparentemente separadas, mas funcionalmente interdependentes, epiderme e derme, a pele, é composta de células com inúmeras funções, variando da mecânica à fotoproteção, vigilância imunológica, metabolismo de nutrientes e reparo seguidas da hipoderme (ELDER *et al*., 2005).

A ferida é o resultado da interrupção na barreira protetora da pele, quer decorrente de trauma, processos inflamatórios, ou infecciosos, resulta em fatores isquêmicos e leva a perda da solução de continuidade da pele, com provocação imediata da resposta inflamatória na intenção orgânica de manter a homeostasia (DE OLIVEIRA; DA CUNHA DIAS, 2012).

O processo de cicatrização, se inicia imediatamente após a ocorrência de uma agressão para que o tecido lesionado seja substituído por um tecido conjuntivo vascularizado, o que irá promover o reestabelecimento da homeostase tecidual. Este processo consiste em uma cascata de eventos coordenados que interagem em um processo dinâmico para a reconstrução dos tecidos lesados (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003).

O anseio pelo tratamento adequado, rápido e indolor das lesões de pele acompanha a raça humana desde os primórdios. Antes do evento do fogo o homem já se encontrava em busca de bálsamos e unguentos para a cura de suas feridas (SHAH, 2011). Desde as sociedades mais primitivas usa-se a oclusão com folhas, resinas, peles animais e diversos outros tipos de materiais disponíveis na natureza (GASPAR NETO; SANTOS, 2009).

No antigo Egito a arte de envolver os corpos dos mortos provavelmente influenciou o tratamento das feridas. Impedir a decomposição pode ter contribuído para avanços no controle da infecção. Enquanto os gregos enfatizaram a importância da limpeza, eles recomendaram lavar a ferida com água limpa, vinagre e vinho, e também diferenciavam entre feridas frescas (agudas) e não cicatrizantes ou crônicas (SHAH, 2011).

Os primeiros habitantes das américas usavam recursos naturais para a oclusão e o reestabelecimento de suas lesões (GASPAR NETO; SANTOS, 2009), e a natureza dos recursos foi se modificando após a chegada dos europeus no Brasil (ALMEIDA, 2014).

Na busca incessante por materiais e métodos que facilitem a cicatrização, diminuindo tempo de internação, invalidez, dor e custos (físicos e financeiros), os estudos que desenvolvem materiais biomiméticos estão emergindo como uma abordagem promissora para redirecionar cicatrização de feridas em um processo regenerativo (CHANTRE; HOERSTRUP; PARKER, 2019). Estas pesquisas ganharam reforço após o advento da escala nanométrica, a nova medida tem levado à sociedade científica a reavaliar o uso de antigos métodos de fabricação de materiais, dentre estes a secular eletrofiação, que se mostrou eficiente na confecção de membranas obtidas de materiais sintéticos ou biológicos, tecidas nas escalas micro, submicro e nanométricas (ALMEIDA, 2014), e estas membranas podem apresentar bons resultados quando usadas como substitutos de pele (CHEN *et al*., 2019).

A técnica de eletrofiação, é considerada um dos métodos mais vantajosos para obtenção de fibras poliméricas devido à alta flexibilidade na utilização de vários tipos de materiais, grande versatilidade e facilidade de produção quando comparada com outras técnicas, também capazes de obterem fibras com as mesmas grandezas dimensionais (escala submicrométrica) (RAMAKRISHNA *et al*., 2005).

A fabricação das fibras poliméricas ocorre pelo processo de eletrofiação ocorre através de soluções de polímero submetida à ação de um forte campo elétrico formando um jato carregado eletricamente proveniente da diferença de potencial (TEO; RAMAKRISHNA, 2006).

Um dos materiais amplamente utilizados é a PCL, um polímero sintético, biodegradável e bioabsorvível, da família poliéster alifático (HU *et al*., 2015; AZIMI *et al*., 2014). É um polímero semicristalino, com alta ductilidade e apresenta boa solubilidade. Sua temperatura de fusão (Tm) está entre 59 a 64°C, a temperatura de transição vítrea (Tg) está por volta de -60 °C e a temperatura de degradação está em torno de 350 °C. Seu peso molecular está entre 3000 a 80000 g/mol (AZIMI *et al*., 2014). A PCL é um polímero de baixo custo, aprovado pela "Food and Drug Administration – FDA". Segundo Azimi *et al*. (2014), a PCL tem sido aplicada frequentemente em próteses, fios de sutura e sistemas de liberação controlada de fármacos (HU *et al*., 2015), podendo ser associada a várias substâncias, incluindo a heparina sódica (HS) e os ácidos graxos essências (AGE) e, com estes, em confecção de bandagens curativas.

A HS é um anticoagulante para uso intravenoso, intramuscular e subcutâneo profundo, indicada no tratamento de estados trombogênicos. A heparinização profilática é indicada para a prevenção das tromboses pós-operatórias e infarto do miocárdio, assim como para evitar sua propagação e possibilidade tromboembólica A heparinização terapêutica está indicada nos casos da trombose estabelecida, de necessidade de circulação extracorpórea e de rim artificial. Ultimamente tem uso tópico aplicado no tratamento de lesões ocasionadas por queimaduras com resultados mostrando a diminuição do tempo de internação hospitalar, menor morbidade e menor tempo de cicatrização (SALIBA, 2001; CARBONI *et al*., 2019).

Os Ácidos Graxos Essenciais - AGE contribuem para a melhora do processo cicatricial também como agentes pró-inflamatórios (DE OLIVEIRA; DA CUNHA DIAS, 2012). Além disso, os ácidos graxos essenciais preservam as características morfológicas do revestimento cutâneo, as mudanças causadas na pele pela deficiência de ácidos graxos essenciais são similares em todas as espécies, retardando a cicatrização normal pela formação de colágeno defeituoso e perda hídrica transepidérmica muito acentuada (ZONG *et al*., 2020).

Os peróxidos podem ativar a guanilato ciclase, promovendo aumento do nível de monofosfato cíclico de guanosina - GMP num sítio apropriado da epiderme, influenciando o equilíbrio entre a proliferação e a diferenciação celular epidérmica (MCDANIEL *et al*., 2008). O ácido linoleico é essencial na manutenção da barreira hídrica cutânea, independentemente de seu papel precursor do ácido araquidônico e dos eicosanoides (CAVAZANA *et al*., 2009).

Os curativos são denominados por sua função como: absorventes, antimicrobianos, oclusivos, aderentes e desbridantes. Por sua apresentação como: pomada, filme/membrana, espuma e gel. Por sua origem como: animal, vegetal e sintética (REZVANI GHOMI *et al*., 2019).

No presente projeto os curativos cujos foram cocluídos com uma membrana polimérica aderente de origem mista, em três apresentações; pura, impregnada com HS e impregnada com AGE. As substâncias foram associadas às membranas, acreditando-se que as moléculas bioativas carregadas nas nanofibras poliméricas fossem capazes de melhorar o processo cicatricial.

JUSTIFICATIVA

Dentre todas as dificuldades encontradas pelo ribeirinho amazônico, o acesso à saúde parece ser a maior e mais antiga. Primariamente por não haver oferta de atendimento adequada que cubra toda a extensão regional e, posteriormente, a barreira das grandes distâncias a serem vencidas por quem adoece longe de qualquer assistência, por vezes parecendo intransponível.

No contexto geopolítico atual, a cidade de Manaus tem sido referência na busca para tratamento médico para o amazonense das cercanias, tanto do Brasil, oriundos dos estados vizinhos como Pará, Acre, Rondônia e Roraima, como estrangeiros provenientes da tríplice-fronteira, e ultimamente venezuelanos. A migração da população enferma, junto aos problemas já existentes na cidade, como violência e deficiência do atendimento básico, gera aumento de custos e danos à população e ao sistema. A capital conta com três grandes prontos-socorros, dentre eles o Hospital e Pronto Socorro 28 de agosto (HPS) é a unidade de maior fluxo de pacientes em Manaus, nele são ingressos em caráter de urgência e emergência pacientes com indistintas morbidades, incluindo as que geram e necessitam a cicatrização de feridas.

Quanto ao tratamento ideal das feridas há um conceito de que o ambiente úmido beneficia a cicatrização, assim como, que os curativos oclusivos diminuem os riscos de infecção, podendo ter estreita relação com o melhor transporte de íons e melhoria na função dos campos elétricos endógenos favorecendo a migração das matrizes celulares que orquestram o processo de cicatrização. O alto custo impede acesso a bons curativos e inviabiliza a alta hospitalar, dificultando ainda mais um já complicado acompanhamento ambulatorial.

Esta pesquisa visou avaliar os resultados da aplicação de membranas funcionalizadas de poli (ε-caprolactona) obtidas através da técnica de eletrofiação para a aplicação na liberação controlada de fármacos para o tratamento de feridas complexas. A aplicação foi realizada em pacientes da rede pública de atendimento médico-hospitalar na cidade de Manaus – Amazonas, assim como sua relação custo-benefício.

O projeto adquire importância na medida que visa descobrir e oferecer material para curativos de baixo custo de fabricação, que possam diminuir o tempo de cicatrização das feridas, o tempo de internação hospitalar, os gastos hospitalares, assim como os riscos decorrentes de internações prolongadas, exercendo o controle da dor na troca e manipulação dos curativos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar a aplicabilidade de membranas de poli (**ε** – caprolactona) carregadas com fármacos no tratamento de feridas.

2.2 Objetivos Específicos:

1- Verificar a que tipos de feridas as membranas carregadas com HS e AGE e das membranas de PCL puras são aplicáveis.
2- Comparar a eficácia entre as membranas carregadas com fármacos e membranas de PCL puras.
3- Estimar a relação custo-benefício na aplicação das membranas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A Região e o Contexto

A Amazônia legal possui um domínio de 1.570.745,680 Km² distribuídos entre 62 municípios, dentre os quais sua capital Manaus. A região tem uma população estimada em 4. 225.670 segundo a projeção de dados oficiais para esta data. Com uma densidade demográfica de 2,23 habitantes/Km², sendo que aproximadamente 75% da população é urbana, ficando a população rural com 21% e a indígena com 5,2% (IBGE, 2020).

Em uma região dividida por calhas de rios, nas quais os aspectos geográficos impõem desafios em pontos críticos como acessibilidade e distância, e onde os aspectos geopolíticos encontram-se em ativa e constante mutação, com o acréscimo na migração dado à instabilidade política em países vizinhos. A população que necessita atendimento médico enfrenta problemas de condições de tempo e distância, acesso e condições financeiras (CONFALONIERI, 2005).

A cidade de Manaus, recebe diariamente pacientes direcionados de todos os pontos da Amazônia brasileira e internacional, e tem em seu Hospital e Pronto Socorro 28 de agosto, unidade de atendimento público gratuito, o seu maior referencial. A capital é tida com o centro de referência para todos os tipos de atendimento à saúde, e não só terciária, como normalmente ocorre em outros estados.

3.2 A busca da normalidade

A cicatrização de feridas é um processo multifatorial caracterizado por angiogênese, deposição de colágeno, formação de tecido de granulação e reepitelização. Todas essas fases envolvem complexas interações biomoleculares entre células, citocinas solúveis, fatores de aderência e quimiocinas (MEDEIROS; FILHO, 2016).

A homeostase é o estado perseguido pelo organismo normal quando agredido, com a fisiologia da cicatrização sendo desencadeada imediatamente após o dano celular. O início da cicatrização se dá imediatamente após o insulto químico, físico ou biológico que resulte em rompimento da barreira epitelial (SILVA *et al.*, 2018). Para o melhor entendimento e facilitação da caracterização desse dinâmico e interdependente processo biológico, diferentes classificações didáticas são usadas. Há as que consideram três estágios no processo de cicatrização; inflamatório, proliferação e remodelação. Como também as que procuram uma forma mais completa dividindo o processo em cinco fases principais; coagulação, inflamação,

proliferação, contração, remodelação (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003; SILVA *et al.*, 2018).

Sendo a primeira fase do processo natural de cicatrização de feridas, a coagulação promove a atividade plaquetária, com a formação de coágulos sanguíneos no local da ferida, a agregação de trombócitos desencadeia a vasoconstrição com o objetivo de impedir a perda de sangue, o que resulta em hipóxia, aumento da glicólise e alterações de pH, a ativação plaquetária propicia a formação do coágulo de fibrina, que tende a atuar como matriz provisória da ferida (CANDREVA, 2017). Nesta fase um curativo adequado também pode aderir ao tecido circundante e solidificar para servir rapidamente como uma parada de sangramento (QU *et al.*, 2018).

A inflamação está intimamente ligada à fase anterior, dependendo de inúmeros mediadores químicos e das células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e linfócitos (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003). A degranulação das plaquetas ativa a cascata do complemento, com o estímulo de células inflamatórias e destruição de bactérias contaminantes, liberando uma variedade de citocinas e fatores de crescimento que mediam a comunicação e a sinergia dos diferentes tipos celulares (CANDREVA, 2017). Seu processo se caracteriza-se por migração celular intensificada através da dilatação vascular e aumento de sua permeabilidade, principalmente capilar, e extravasamento de moléculas séricas, anticorpos, complemento e proteínas através das arteríolas e captação de metabólitos através das vênulas. Estes eventos são controlados pelo aumento do suprimento sanguíneo à área lesada. Eventos fisiológicos no estágio inflamatório inicial da cicatrização cutânea influenciam os estágios subsequentes (DE OLIVEIRA; DA CUNHA DIAS, 2012).

As citocinas pró-inflamatórias coordenam processos moleculares e celulares durante o estágio inflamatório. Ligando-se a receptores das células alvo desempenham um papel de sinalização de processos biológicos (MCDANIEL *et al.*, 2008). As citocinas pró-inflamatórias primárias são interleucina-1β (IL-1β), IL-6 e fator de necrose tumoral-α (TNF-α). São secretadas por neutrófilos, macrófagos, mastócitos, fibroblastos e células endoteliais. A proliferação ocorre como um processo intermediário entre o desenvolvimento da malha formada por fibrina e fibronectina e a reestruturação de colágeno (*apud* Berry & Sullins, 2003).

A angiogênese começa nos 1° e 2° dias após a lesão vascular e pode tornar-se evidente em cerca de 4 dias. O tecido de granulação tem consistência primaria composta de vasos sanguíneos invasores, fibroblastos e seus produtos, como colágeno fibrilar, elastina,

fibronectina, glicosaminoglicanos sulfatados e não sulfatados e proteases (DE OLIVEIRA; DA CUNHA DIAS, 2012). A contração se dá com este tecido inflamatório jovem se ajustando, vermelho, hipervascularizado, formado por: água, proteínas, células inflamatórias, fibroblastos, colágeno, citocinas, complemento, glicoproteínas, fibrinas (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003; MEDEIROS; FILHO, 2016).

A remodelação se dá pela reabsorção de água, eletrólitos e proteínas, pela degradação dos proteoglicanos e pelo predomínio de colágeno (Tipo I 80%, Tipo III 20%) (MEDEIROS; FILHO, 2016). A fase normalmente ocorre a partir do 21º dia após a lesão, podendo levar anos. Com intensa produção e digestão de colágeno neste período, bem como a substituição do colágeno III pelo colágeno I. Esses eventos visam manter as fibras na mesma direção que no tecido não enrolado para restabelecer suas funções e forças mecânicas (SILVA *et al*., 2018).

As queimaduras representam lesões resultantes de traumas que podem ser causados por calor, congelamento, eletricidade, produtos químicos, radiação ou fricção. Como outras feridas complexas as lesões por queimadura são altamente variáveis em termos de tecido afetado, gravidade e complicações resultantes. As lesões, porém, apresentam um padrão histológico com a resposta fisiopatológica similar, tornando factível a comparação entre os resultados (EVERS; BHAVSAR; MAILÄNDER, 2010).

3.3 Curativo

Um curativo ideal deve conferir a proteção à ferida contra micro-organismos externos, agressões químicas e físicas, assim como a promoção da epitelização e da cura, estimulando adesão, diferenciação e proliferação celular (MIGUEL *et al*., 2019).

É importante ressaltar que nos últimos anos diferentes tipos de curativos foram desenvolvidos, entre eles filmes, hidrocoloides, hidrogéis, micro e nanofibras se destacam. O mecanismo de propriedades curativas dos biomateriais está se tornando um ponto estímulo à pesquisa (CARBONI *et al*., 2019; MIGUEL *et al*., 2019).

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas (REDIGUIEIRI, 2016) em seu jornal, enumera as características de um material apropriado para a adequada oclusão de lesões dermatológica, determinando que este deve possuir superfície quimicamente apropriada para favorecer a adesão, diferenciação, proliferação e migração celular.

Considerando outras propriedades como cruciais para o sucesso dos arcabouços, sendo estas: 1) possuir poros interconectáveis de tamanho apropriado para a integração e vascularização do tecido; 2) ser composto de material com biodegradação e biorreabsorção

controlada, para que o tecido substitua o arcabouço; 3) possuir propriedades mecânicas compatíveis com o local de aplicação e com o manuseio; 4) não provocar resposta inflamatória de toxicidade in vivo; 5) ser facilmente fabricável em diferentes tamanhos e formas; 6) ser esterilizável para evitar contaminações, porém mantendo as propriedades estruturais e mecânicas. (HUTMACHER, 2001).

As membranas nanofibrosas confeccionadas por eletrofiação possuem propriedades intrínsecas como elevada razão de área superficial/volume, também elevada microporosidade e a semelhança estrutural com a matriz extracelular da pele e suas aplicações em feridas são consideradas promissoras (MIGUEL *et al*., 2019; CARBONI *et al*., 2019).

3.4 Heparina

Há muito se conhece dos benefícios da heparina na regeneração de tecidos. Em meados do século passado, em estudo com cães - dezesseis animais foram submetidos a queimaduras em intervalos de horas e dias, com e sem heparina, cada um servindo como seu próprio controle. O suprimento sanguíneo subjacente a uma queimadura voltou ao normal no quinto ao sétimo dia no grupo controle e entre trinta e seis a setenta e duas horas no grupo heparina, o que parecia produzir uma acentuada melhoria da velocidade e eficácia dos mecanismos de reparo nos animais heparinizados (MCCLEERY; SCHAFFARZICK; LIGHT, 1949).

No quinto dia, o grupo heparina estava geralmente em um ponto semelhante alcançado no nono dia pelos controles, o estudo dos dados indicou que um curso de cinco a sete dias de terapia com heparina produziria os mesmos benefícios observados no regime experimental de dezessete dias. Concluindo que a heparina atuaria impedindo a formação de trombos na microcirculação e facilitando a nutrição local, levando à aceleração do tempo nos resultados (MCCLEERY; SCHAFFARZICK; LIGHT, 1949).

O uso de doses de heparina, tanto parenterais quanto tópicas, melhorou o tratamento e a qualidade de vida de queimados, aliviando a dor, sem toxicidade, diminuindo edemas e tempo de cicatrização. A formação do novo tecido diminui a contratura e retração da pele. A heparina por seus efeitos anticoagulante e anti-inflamatório interrompe a dor e a progressão da lesão, e seus efeitos neoangiogenicos influenciam na revascularização dos tecidos isquêmicos (SALIBA, 1997).

Em estudos com ratos, dos membros da família do fator de crescimento epidérmico mais importantes envolvidos na epitelização para a cicatrização das feridas, creditou-se ao fator de crescimento do tipo EGF de ligação à heparina (HB-EGF) o desempenho de um importante

papel na cicatrização das feridas de pele. Estes estudos revelaram que o fechamento da ferida foi prejudicado em camundongos deficientes em HB-EGF específicos para queratinócitos. O mRNA do HB-EGF foi regulado positivamente na borda epidérmica migratória, embora o crescimento celular não tenha sido alterado. Combinados, esses achados demonstraram que o HB-EGF é o fator de crescimento predominante envolvido na epitelização na cicatrização de feridas cutâneas in vivo e que funciona acelerando a migração de queratinócitos, e não a proliferação (SHIRAKATA *et al*., 2005).

Em outro estudo com ratos, desta vez anatomopatológico, avaliando o uso de heparina tópica em lesões térmicas provocadas com água, o uso da heparina sódica tópica isolada melhorou o tratamento de queimaduras de espessura parcial da pele, apresentando menor processo inflamatório (agudo e crônico), angiogênese mais intensa, menor proliferação fibroblástica, com profundidade menor da cicatriz final, com reparação tecidual melhor em relação ao grupo controle (ORGAES *et al*., 2007).

Lee e colaboradores (2012) demonstraram que a liberação sustentada do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas em sua forma isomérica BB (PDGF-BB), a partir de um suporte de PCL / gelatina com electrospun, pode ser controlado conjugando moléculas de heparina às fibras. Observaram que o padrão de liberação dependente do diâmetro da fibra de PDGF-BB, verificando o efeito ocorreu independentemente de as fibras serem conjugadas com heparina, que a atividade biológica facilitou significativamente a proliferação celular, o que demonstrou que a conjugação com heparina forneceu preservação prolongada da capacidade de estimular o crescimento.

A ligação segura do PDGF-BB exógeno / endógeno aos andaimes conjugados com heparina melhoraria significativamente o design e a função de muitos tipos de aplicações de engenharia de tecidos nas quais é desejável a entrega localizada de fatores de crescimento. Concluindo que a combinação de poros grandes poderia induzir a infiltração celular mais eficaz nos andaimes por sinergismo físico e químico, sugerindo que as fibras mais densas poderiam impedir a migração celular (LEE *et al*., 2012).

3.5 Ácidos Graxos Essenciais

O conhecimento das propriedades dos óleos essenciais também remonta há muitos séculos (documentados desde a idade média) utilizados para aplicações bactericidas, virucidas, fungicidas, inseticidas, antiparasitárias, medicinais e cosméticas. Também no século passado, em 1948, ERNEST GUENTHER, PH.D. Vice Presidente e diretor técnico da Fritzsche

Brothers, Inc., New York, N. Y. já cita duas décadas anteriores para fazer a análise da origem das plantas e história de sua produção.

A partir do início da década de 1970, foram realizados estudos demonstrando os efeitos dos ácidos graxos sobre a resposta imune. Tais metabólitos interferem em diversos passos do processo inflamatório como contração vascular, quimiotaxia, adesão, diapedese, ativação e morte celular, sendo que a maioria destes eventos ocorre via derivados do ácido araquidônico como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e lipoxinas (HATANAKA, 2007).

Existem diversos tipos de ácidos graxos, mas se tratando de tratamento de feridas, o ácido linoléico e o ácido linolênico são os mais importantes, pois não podem ser sintetizados pelos mamíferos, por não possuírem a enzima delta 9-dessaturase, sendo assim chamados de ácidos graxos essenciais - AGE (MAHAN LK, ESCOTT-STUMP, 2005).

Produtos à base de AGE para tratamento de feridas podem conter um ou os dois AGE, acrescidos de outras substâncias, tais como a vitamina A, E e lecitina de soja, ou integrar formulações de triglicérides de cadeia média (TCM). Este último contém em sua estrutura predominantemente ácidos graxos com oito carbonos (caprílico), dez carbonos (cáprico), seis carbonos (capróico) e doze carbonos (ácido láurico). O triacilglicerol dos ácidos cáprico e caprílico merece atenção especial como ésteres (FERREIRA *et al*., 2011).

Em sendo classificado como triglicérides de cadeia média, eles são úteis como fonte nutricional, solvente, veículos e estabilizador de produtos a ser administrado por via oral, tópica ou parenteral. Eles podem ter usos no tratamento e prevenção da dermatite amoniacal e úlceras por pressão, formando uma barreira protetora para a pele, impedindo maceração, além de ser de importância nos processos de inflamação celular, proporcionando alívio após a primeira aplicação e nutrição celular local, além de ter uma grande capacidade de regeneração dos tecidos (MAGALHÃES *et al.,* 2008). Todos estes componentes agem de forma a aumentar a resposta imune, acelerando o processo inflamatório, e consequentemente estimulando o processo de cicatrização por meio da angiogênese e da epitelização, facilitando a entrada de fatores de crescimento na célula (DE NARDI *et al*., 2004).

Estudos têm mostrado que, além de ácidos graxos essenciais (AGE), também contribuem para o processo de reparação tecidual. As vitaminas A e E possuem propriedades antioxidantes e protegem a membrana celular do ataque dos radicais livres. Lecitina de soja, além de ser um agente de proteção, proporciona a manutenção da hidratação dos tecidos e ajuda no processo de cicatrização da pele (EHRLINCH *et al*., 1968; HAMÚ *et al*., 1999).

3.6 Poli (ε - Caprolactona)

Avanços tecnológicos permitiram a fabricação de materiais Poliméricos biodegradaveis ajustados funcionalmente para a aplicação biomédica com versatilidade para se adequar à Suturas cirúrgicas, implantes ou andaimes, e recentemente Explorados como substitutos funcionais da pele, um dos materiais mais estudados nesta área tem sido a PCL, que possui propriedades importante para o desenvolvimento de novas tecnologias. Algumas das propriedades importantes da PCL estão descritos na Figura 1 (JOSEPH *et al*.,2019).

Figura 1: Quadro sobre propriedades da PCL

PROPRIEDADE	ALCANCE	UNIDADE
TEMPERATURA DE FUSÃO, T_m	56 – 65	°C
PESO MOLECULAR MÉDIO NUMÉRICO, M_n	42.5 – 64	kDa
PESO MÉDIO DO PESO MOLECULAR, M_w	50.4 – 124	kDa
MÓDULO DE ELASTICIDADE DE TRAÇÃO, E_t	251.9 – 440	MPa
ESTRESSE DE PRODUÇÃO, σ_y	8.2 – 17.8	MPa
RESISTÊNCIA A TRAÇÃO, σ_m	10.5 – 27.3	MPa
TENSÃO NO RENDIMENTO, ε_y	2.4 – 7	%
TENSÃO NO INTERVALO, ε_b	80 – 800	%

Fonte: JOSEPH *et al*.,2019

Com baixa temperatura de fusão, viscosidade variável, estabilidade no processo de fabricação e subprodutos não tóxicos, a PCL se torna adequada para processamento de moldagem por injeção, extrusão de fusão, impressão 3D, e tecnologias de eletrofiação (BARTNIKOWSKI *et al*., 2019)

A PCL pode ser sintetizado a partir do ester cíclico de e-caprolactona por meio de uma polimeração de abertura do anel catalizada por mais de um método (COIMBRA, 2010; CHANTRE; HOERSTRUP; PARKER, 2019), com preferência para temperaturas elevadas. solúvel em vários solventes e miscível com outros polímeros formando compostos compatíveis(ALMEIDA, BRITO, 2013).

Tem degradação lenta, sua degradação ambiental ocorre principalmente pela ação de microorganismos como fungos, bactérias e algas. enquanto a catálise oxidativa, enzimática e relacionada ao ph, da hidrólise conduz o processo no ambiente fisiológico. o peso molecular é a métrica mais precisa que pode ser usada, e a mais usada na literatura, para avaliar a degradação. todos os produtos de PCL demostraram ser bioabsorvíveis com digestão intracelular completa das partículas de baixo peso molecular ocorrendo a partir do 14° dia (BARTNIKOWSKI *et al*., 2019).

Figura 2: Quadro sobre propriedades físico-químicas da PCL

TIPO DE DEGRADAÇÃO	FATORES CONTRIBUINTES	MECANISMOS
MEDIADA POR RADICAIS GERALMENTE NEUTROS **- Vantajoso para dispositivos medicos** **- Onipresente em todo ambiente** **- Raramente com um mecanismo dominante**	**GRUPOS FUNCIONAIS** - Hidroxi – acelerando ar - presença de espécies reativas -radical anion de oxigenio (O_2-) -radical hidroxila (-OH) -oxigenio singular (O_2-) -derivados radivcais de peróxido de hidrogênio	**GERALMENTE ABSTRAÇÃO DE HIDROGENIO** - Cascata de eventos de cisão -Terminação ou recombinação com outros radicais - meios de abstração adicional de hidrogênio
TÉRMICA **Geralmente abaixo do limite** **- usada para acelerar a degradação ou a modificação da superfície**	**CATALISADORES BÁSICOS** -Edema limitado -Erosão superficial **CATALISADORES ÁCIDOS** -Edema pronunciado -Degradação em massa	Hidrólise do ester catalisador pelo mecanismo ácido/básico
ENZIMÁTICA **- geralmente desejada** **- vantajosa para dispositivos médicos** **- usada para degradação ambiental**	Altamente dependente das condições e da presença de enzimas específicas - esterases - lipases	**PELA SEQUÊNCIA DE PASSOS** - absorção da enzima na superfície da membrana -formação do complexo de transição - quebra da cadeia polimérica - metabolização do complexo enzima + polímero com menor massa molecular.
INTRACELULAR **- geralmente desejada** **- vantajoso para dispositivos medicos**	Ocorre uma vez que o peso molecular tenha diminuido	Adesão na superfície de macrófagos, células gigantes Células tissulares Completa fragmentação de todosos produtos

Fonte: Adaptada de Bartnikowski *et al.* (2019).

Em geral as propriedades mecânicas do PCL parecem ser adequadas para aplicação em tecidos moles humanos, como pele, musculo, ou cartilagens que tem modos de tração compatíveis e deformações de falha semelhantes ao PCL (ASSAF *et al*., 2017). Embora tenha sido usado em tecidos duros de baixa carga, suas propriedades mecânicas são signitivamente diferentes dos ossos humanos (BARTNIKOWSKI *et al*., 2019). A hidrofobicidade da PCL influencia no potencial de aplicação na cicatrização das feridas, no entanto a sua utilização da PCL como andaime permite que o polímero sofra hidrólise na superfície e expor os grupos funcionais que irão aumentar a proliferação celular (JOSEPH *et al*., 2019).

A degradação foi estudada in vivo, com a maioria das fontes explorando a implantação sub-cutânea do polímero com geometria tipicamente capsulares em coelhos, camudongos e

ratos. Observando o aumento da cristalinidade e a perda gradual da massa, em degradação marcada observaram a depuração total do polimero após 48 meses.

Figura 3: Quadro resumo da degradação enzimática do PCL.

Sistema enzimático	Sistema polimérico	Referência
lipase (não especificado)	Micropartículas de PCL de filmes de PCL fundidos em solvente (clorofórmio)	PBS, 37 ° C, 7 semanas. O peso molecular diminui em 7,9 (filme, sem lipase), 9,6 (partículas, sem lipase) e 15kDa (partículas, lipase). Cristalinidade inalterada sem lipase (51%), aumentada (51 - 62%) com lipase.
Lipase: *Pseudomonas* (não especificado), pancreático suíno, *Cândida cylindracea*	PCL fundido em solvente filmes	PBS, 37 ° C, 4 dias - 1 semana. Perda de massa de 100% em 4 dias (PL), 0% em 1 semana (PP, CC) O PL foi muito eficaz, degradando regiões amorfas e cristalinas do polímero.
***Pseudomonas fluorescens* lipase**	Filmes fundidos em solvente de PCL	PBS, 37 ° C, 2 semanas (15 dias). 100% de perda de massa. Alta concentração de lipase
lipase de *Pseudomonas (não especificado)*	Polímero de rede PCL de: polímero fotopolimerizável feito pela modificação de PCL terminado em α, ω-di-hidroxi (2kDa Mw) com anidrido metacrílico	H_2O e PBS, 37 ° C, até 65 semanas; lipase, 37 ° C, 14 semanas. Perda de massa de 32% (apenas H_2O), 18% (apenas PBS), 60 semanas e 20% (lipase), 14 semanas Rede mais fácil de degradar do que PCL linear. A degradação enzimática pareceu ocorrer por meio da erosão da superfície. Concentração muito mais baixa do que Ashton *et al*. estude.
Candida rugosa, Mucor miehei e Rhizopus delemar	solução PCL (tolueno)	Solução de tolueno / H_2O, 40 - 60 ° C, 24h. Perda de peso molecular de 6 (CR), 63 (MM) e 23kDa (RD). A atividade catalítica foi quase estável a 40 ° C, meia-vida inferior a 2h a 60 ° C
Degradação por Aspergillus fumigatus, composto e anaeróbio de lodo de esgoto	em filmes fundidos com solvente PCL	Biodegradação avaliada de PCL para aplicações ambientais A degradação amorfa encontrada foi preferida por estas enzimas / organismos.

Novozym 435 e Candida rugosa lipase	PCL solução (tolueno)	Solução de tolueno a 60 ° C. Descobriu-se que ambas as enzimas eram eficazes, a menos que o PCL fosse misturado com poli (acetato de vinila) (PVAc), onde uma queda significativa na taxa de reação para o PCL foi observada
Novozyme 435 e solução de lipolase	PCL (vários solventes)	A taxa de reação diminuiu com o aumento da viscosidade e aumentou com o aumento da polaridade do solvente
***Lactobacillus brevis, Lactobacillus plantarum* e uma co-cultura dos dois de**	filmes fundidos com solvente PCL	maior degradação da LP lipase, com perda de peso de 60% em 10 dias.
***Thermomyces lanuginosus* lipase**	Implantes de PCL reticulados sintetizados diretamente na forma desejada. O agente de reticulação foi bis (carbonato de trimetileno) (BTB).	Observou-se que a erosão da superfície dominou. Maior quantidade de reticulador resultou em degradação mais lenta.
Lipase de Candida rugosa imobilizada em suportes magnéticos funcionalizados com amino via agregados de enzimas reticulados	partículas de PCL,	PBS, 30 ° C, 30 dias. Observou a lipase livre e imobilizada. Degradação melhorada da lipase imobilizada, atribuída à estabilidade da enzima por longos períodos de tempo nesta forma. Observou um aumento de 6 vezes na biodegradabilidade do PCL com lipase imobilizada em comparação com a lipase livre.
Pseudomonas cepacia lipase	PCL com vários níveis de cristalinidade.	A perda de massa foi significativamente maior nos grupos de baixo peso molecular. Aumento da degradação com menor cristalinidade geral. Atribua menor degradação no polímero de alto peso molecular à maior cristalinidade inerente.
Estomago e intestino de rato	Filmes de PCL (solventes)	Filmes de PCL fundidos com solvente para estômago e intestino de ratos a 28 estômago). Também encontraram maior degradação superficial no intestino, atribuída à ação da lipase pancreática e ao ambiente mais alcalino, enquanto observavam maior erosão em massa no estômago. Papel variável na degradação

Fonte: Adaptada de Bartnikowski *et al.* (2019).

Sun *et al.* com implantação de PCL marcado detectaram o traço no 15 ° dia, com pico dos 45 aos 135 dias. Neste trabalho 92% foi recuperado nas fezes e na urina. Não há evidencia de pcl acumulado em orgãos e tecidos (BARTNIKOWSKI *et al.,* 2019).

Em estudos com porcos avaliam que o polimero pode ser uma opção adequada para procedimentos cardiovasculares uma vez que houve formação de neointima similar à do ptfe, e a taxa de permeabilidade da pclficou entre 78% com pcl contra 58% do ptfe, concluindo que não houve formação de aneurismas e o desempenho das próteses foi satisfatório com endotelização rápida e completa, provando a capacidade de interação ao tecido hospedeiro (MRÓWCZYŃSKI *et al.,* 2014).

Em estudo comparativo entre o pericardo bovino e a PCL para selar a porosidade da prótese de dacron em substituição de aorta observaram degradação do polimero em 30 dias e cicatrização com tecido fibroso após 90 dias, concluindo que o polimero foi eficiente na prevenção do sangramento perienxerto (VALENTE *et al*., 2002).

Figura 4: Quadro resumo do impacto das variáveis materiais, estruturais e ambientais na degradação do PCL.

Temperatura	Aumentos na temperatura catalisam reações universalmente e, portanto, aumentam a taxa de degradação.
Valores de pH	acima de pH 11 e abaixo de pH 3 parecem acelerar significativamente as taxas de degradação. Flutuações menores em torno de um pH neutro não parecem acelerar a degradação acima da linha de base
Espessura da matriz	Foi demonstrado que a espessura da matriz determina a proporção de degradação em massa vs. superfície em uma gama de polímeros, com uma espessura crítica de 1,3 cm proposta para PCL por von Burkersroda *et al*., Acima da qual ocorre uma transição de erosão em massa para superfície. Em construções porosas, porosidade, tamanho de poro e dimensões gerais de construção induzem um fenômeno semelhante, mas de uma maneira mais complexa envolvendo difusividade da estrutura. Em resumo, maior porosidade, tamanho de poro maior e características de polímero mais finas resultam em degradação mais rápida devido a uma difusividade aprimorada de produtos de degradação. Com estruturas porosas, o limite de 1,3 cm não parece se aplicar devido à complexidade estrutural adicionada e ambiente alterado em termos de fluxo de fluído
Pureza	Dois grupos encontraram uma diferença entre a taxa de degradação de grau médico e PCL de grau não médico in vivo. No entanto, a degradação limitada observada em suas amostras de grau não médico diferia de outras fontes examinadas e, portanto, uma investigação mais aprofundada avaliando esse fenômeno seria necessária para elucidar a causa do efeito.
Condição fisiológica	A degradação apareceu mais rápida in vivo do que in vitro, e da mesma forma mais rápida em um ambiente in vitro contendo células do que em um ambiente in vitro sem células. As condições de incubação in vitro, por exemplo, PBS vs. SBF vs. DMEM, parecem ter um efeito limitado da taxa de degradação, exceto em alguns casos. Uma investigação mais aprofundada sobre os mecanismos potenciais que influenciam a degradação livre de células in vitro em diferentes soluções seria necessária para caracterizar ainda mais este fenômeno.

Fonte: Adaptada de Bartnikowski *et al.* (2019).

3.7 Eletrofiação

A produção de fibras poliméricas utilizando a técnica de eletrofiação tem se consolidado como uma das técnicas mais empregadas nos últimos anos. Novos materiais sintetizados em escala micro- e nanométrica atraem o interesse dos pesquisadores pela sua grande relação área superficial/volume. Uma descrição resumida da técnica é que ao expor uma gota de solução polimérica contida num capilar a uma grande diferença de potencial, entre o aparato coletor e o injetor, fibras poliméricas podem ser fabricadas (SCHNEIDER; CORREA; 2017).

O primeiro estudo de eletrofiação foi patenteado por FORMHALS (1934) descrevendo seu experimento onde a produção de filamentos poliméricos ocorre a partir da força eletrostática. Polímeros de alta massa molar são envolvidos em estudos de eletrofiação uma vez que suas cadeias sofrem emaranhamentos (chair entanglements), sendo um fator importante para a formação de fibras eletrofiadas.

Porém, outros trabalhos demonstraram que a alta massa molar média do polímero não é um ponto fundamental para a obtenção de fibras eletrofiadas, e sim a presença de suficientes interações intermoleculares, que proporciona um substituto para a conectividade através do emaranhamento das cadeias (SATO, 2011).

Taylor contribuiu para a técnica de eletrofiação com um modelo matemático conhecido até hoje como cone de Taylor, que estabelece as condições para a formação de um cone gerado pela gota de fluido sob a influência de um campo elétrico. Para o processo de eletrofiação, são necessários três componentes essenciais: uma fonte de alta tensão, um tubo capilar com uma agulha de pequeno diâmetro e uma placa condutora aterrada (SALLES, 2013).

Esse processo consiste em uma aplicação de campo elétrico entre o polímero e um coletor metálico em rotação. Normalmente, esse polímero (solubilizado em um solvente apropriado, ou seja, uma solução com concentração e viscosidade adequadas) está presente em um tubo capilar (uma seringa hipodérmica com agulha) e é escoado por ação da gravidade ou pelo uso de uma bomba peristáltica através de um orifício (ALCOBIA, 2013).

Quando as forças eletrostáticas, de ação repulsiva, superam a tensão superficial, de ação coesiva, um jato carregado da solução na extremidade do cone é ejetado e atraído ao coletor. Na ponta da agulha, o jato é estável, mas apresenta instabilidade a caminho do coletor. Durante essa trajetória, o solvente evapora e o polímero precipita, originando uma manta de fibras de diâmetros micro ou nanométricos (SALLES, 2013; QU *et al*., 2018).

Sendo assim, o processo de eletrofiação envolve um alongamento rápido do jato eletrificado e uma rápida evaporação do solvente durante o processo de eletrodeposição. As

cadeias poliméricas emaranhadas sofrem uma força de cisalhamento e se consolidam rapidamente quando atingem a placa coletora (HUANG *et al*., 2003; HU *et al*., 2015).

Devido à presença dos emaranhamentos das cadeias no fluido polimérico carregado, o fluido não se rompe na forma de gotículas esféricas, o que ocorre em outro tipo de processo denominado eletrospray, mas forma um jato estável quando as forças eletrostáticas repulsivas nas superfícies do fluido sobrepõem a tensão superficial (HUANG *et al*., 2003).

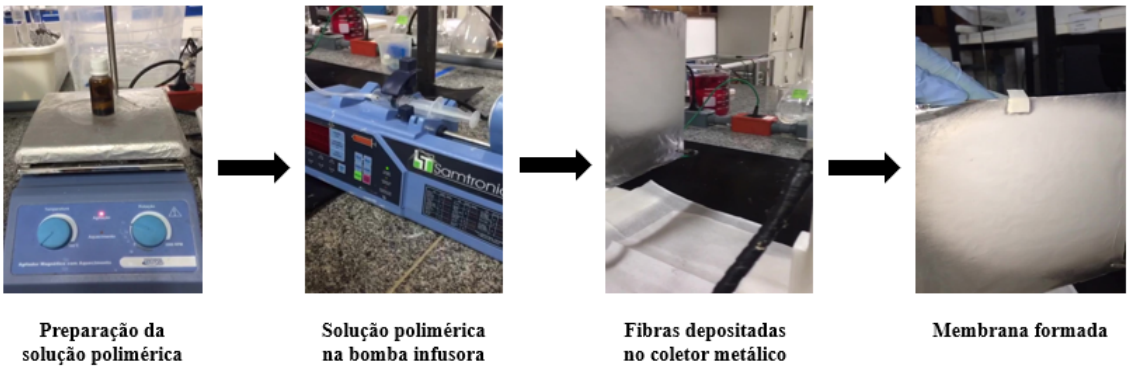
A maioria dos trabalhos desenvolvidos na área dos polímeros para a medicina é baseada em polímeros sintéticos, pela maior facilidade no processamento e controle das suas propriedades mecânicas, físicas e químicas. Os polímeros de origem natural, por outro lado, apresentam a vantagem de maior biocompatibilidade. Como exemplo, fibroína da seda e a gelatina são dois dos polímeros naturais mais utilizados em investigação na área dos biomateriais (YAMAZAKI, *et al*., 2010).

3.8 Características das membranas

Farias (2020) desenvolvel as membranas utilizadas nesta pesquisa. A eletrofiação das membranas foi realizada de acordo com parâmetros de solução previamente definidos na literatura, considerando estudos anteriores como o de Moraes Segundo (2015) onde define-se a proporção de 1:1 em massa de solventes (clorofórmio e acetona) e 13,16% de polímero (PCL) para solução padrão.

Foram desenvolvidos estudos preliminares para determinação da concentração máxima dos fármacos carregados nas membranas, definindo-se, a incorporação de 0,4 mL de H.S (Hemofol 5.000 UI/mL) e 1g de AGE (Curatec AGE Essencial) nas membranas. Os parâmetros de processo utilizados foram vazão de 8 mL/min; diâmetro da agulha de 0,8 mm e distância entre a saída da agulha e o coletor de 16 x10 cm, conforme Figura 5.

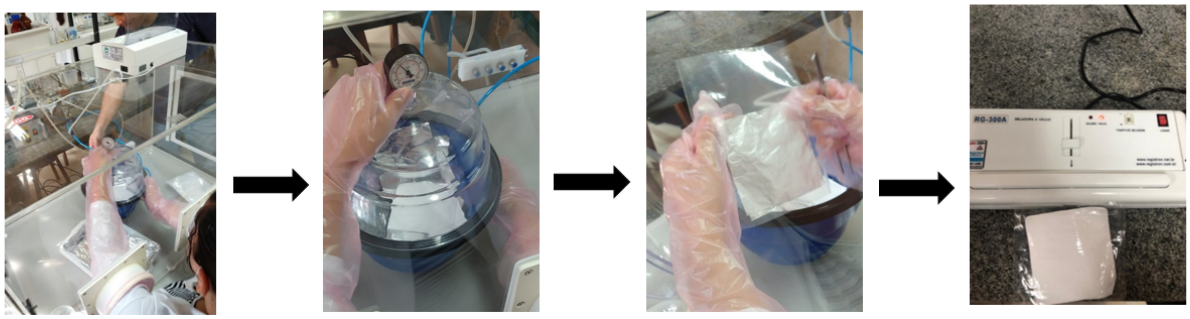
Figura 5: Etapas da fabricação de uma membrana



Fonte: Ricardo, 2020.

O processo de esterilização foi realizado utilizando uma Glove-Box visando o controle em um ambiernte estéril. A Glove-box contou no seu interior com uma dessecadora e a seladora à vácuo, que foram previamente higienizados com clorexidina à 2%. As amostras foram confinadas na dessecadora e submetidas à vácuo de -600 mmHg, em seguida, efetuou-se 4 pulsos de ozônio, na concentração máxima gerada pelo gerador de ozônio, da marca PODOXI. Cada pulso foi intercalado por um tempo de 5 minutos, conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6: Procedimento de esterilização com ozônio e embalagem à vácuo das membranas



Glove Box com vácuo | **Dessecadora com ozônio** | **Embalagem plástica da membrana** | **Selagem a vácuo**

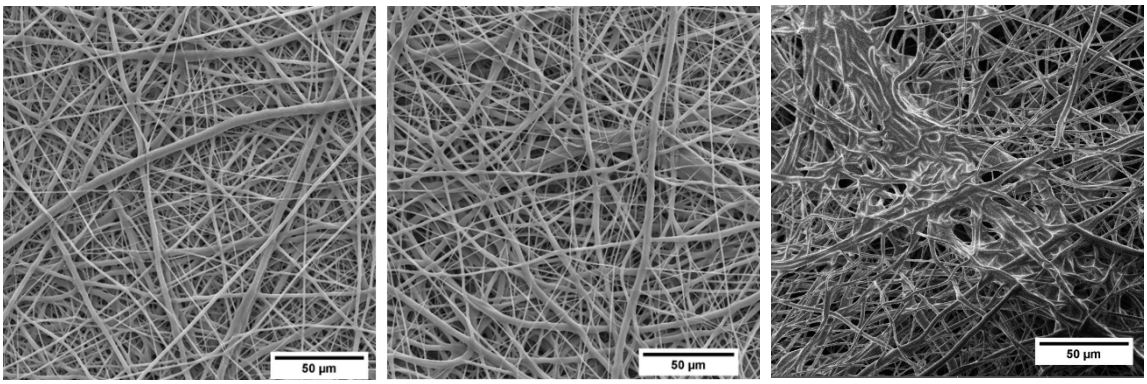
Fonte: Ricardo, 2020.

Não houve a formação colônias ou crescimento de microrganismos em nenhum dos meios de cultura (Ágar-Ágar, Ágar- Saburaud, Caldo BHI)durante o período de 168 h (7 dias) em que as amostras foram observadas. Verifica-se, portanto, a ausência de contaminação por microrganismos (bactérias e fungos) nas membranas após o processo de esterilização utilizando O_3. Portanto é possível afirmar que microbiologicamente o uso do ozônio para esterilização de materiais poliméricos é eficaz (FARIAS, 2020).

Para avaliação do perfil de dissolução e liberação dos fármacos das membranas funcionalizadas tanto com heparina como com os ácidos graxos essenciais seguiu-se o "Guia de dissolução aplicável a medicamentos genéricos, novos e similares" vigente a partir de 09/05/2018 publicada pela ANVISA. Este Guia utiliza o método da cesta a 100 rpm e como média de dissolução das amostras *Buffer* de fosfato-salino a pH 7,4 a 36 ± 1°C. A identificação das membranas foi feita por código alfanumérico em seu invólucro para entrega à equipe médica responsável pela pesquisa.

A Figura 7 mostra as imagens micrográficas obtidas por MEV das nanofibras de PCL Puro, PCL + HS e PCL + AGE com ampliação de 1.670 vezes. Fairas (2020) observou fibras bem formadas e aleatoriamente distribuídas com acumulo de óleo nas fibras de PCL + AGE.

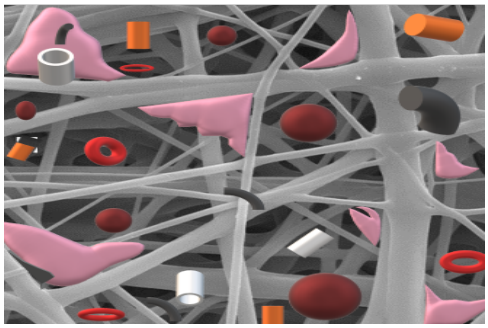
Figura 7: Micrografia da membrana de: (a) PCL; (b) PCL+HS; PCL + AGE (apliação de 1670 vezes)



Fonte: Farias, 2020.

As micrografias mostram como um arranjo de uma rede tridimensional de tramanho variável podem dar o suporte estrutural para interigudade mecânica e a regularização dos mecanismos de ação celular, com a nanotecnologia mimetizando o desenho da matriz celular de uma maneira que venha favorecer a confecção de tecidos maiores e mais complexos (REDIGUIERI *et al*., 2016). A Figura 8 ilustra o processo de migração celular nas estrutura eletrofiada que simula a matriz extra celular.

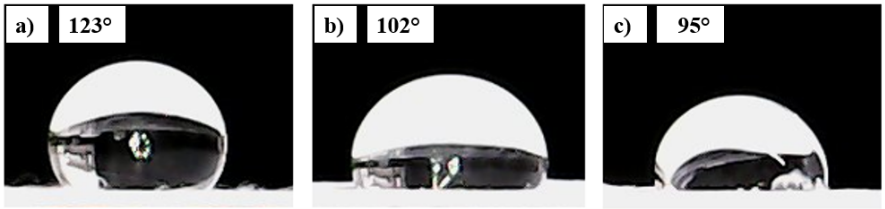
Figura 8: Adesão Celular na Membrana Eletrofiada



Fonte: Adaptado de Farias, 2020.

Na avaliação da capacidade de absorção, em relação à hidrofobia ou hidrofilia das membranas, foi realizada a avaliação molhabilidade do material a partir dos cálculos de ângulos de contato entre uma gota de água destilada e a superfície das membranas. Os resultados obtidos a partir do estudos dos ângulos mostrou que as membranas são hidrofóbicas (com ângulos acima de 90°), conforme observado na Figura 9 (FARIAS, 2020).

Figura 9: molhabilidade das membranas



Fonte: Adaptado de Farias, 2020.

4. MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

O presente projeto faz parte de um estudo sistematico e multidisciplinar da Universidade Federal do Amazonas, que envolveu o Programa de Pós-graduação em Cirurgia (PPGRACI) e o Grupo de Pesquisa de Bioeletrônica, Dispositivos Fotovoltaicos e Química de Materiais do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal do Amazonas, resultando em duas dissertações de mestrados que foram desenvolvidas a partir da ideia inicial e seguiram concomitantemente, em tempo e ação, sendo, portanto indistinguíveis na descrição dos atos e fazendo necessária a citação de ambas em suas defesas, é constituído de duas etapas integrativas: Confecção e Aplicação, sendo a primeira realizada nas instalações do Laboratório de Bioeletrônica e Eletroquímica da Central Analítica da UFAM (LABEL-CA) e a segunda com a colaboração do serviço de tratamento de feridas da Comissão de Controle da Infecção Hospitalar (CCIH), e estomatoterapia, com equipe multidisciplinar e corpo de enfermagem especializado em feridas no CTI e CTQ do HPS 28 de agosto.

4.2 Tipo de estudo

Foi realizado um ensaio clínico observacional (aplicação clínica em fase I), longitudinal, prospectivo, primário, randomizado.

4.3 Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida à apreciação, via Plataforma Brasil, do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas (CEP), tendo recebido aprovação em 28/02/2019 com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 04335418.9.0000.5020 e Parecer número 3.177.613 emitido pelo CEP (ANEXO 1).

Por busca ativa em abordagem direta , após a indicação do Chefe de serviço, todos os pacientes foram instruídos detalhadamente sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), que consiste na anuência do participante da pesquisa e/ou seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar. Neste termo estavam contidas as informações necessárias ao paciente, com linguagem clara e objetiva, permitindo o fácil entendimento em relação à pesquisa da qual participava.

4.3.1 Membranas funcionalizadas obtidas por eletrofiação

Todas as membranas biocompatíveis utilizadas no desenvolvimento do presente projeto de pesquisa foram fornecidas através de colaboração com o Grupo de Pesquisa de Bioeletrônica, Dispositivos Fotovoltaicos e Química de Materiais do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal do Amazonas (Anexo I). Este Grupo de Pesquisa possui o sistema de eletrofiação assim como os recursos técnicos e materiais para a fabricação das membranas funcionalizadas. As membranas foram fabricadas e embaladas a vácuo em ambiente estéril (Dessecadora no interior de uma Glove-Box previamente esterilizada) por liberação de ozônio, esta etapa em uma parceria com o Departamento de Pesca da UFAM (Anexo II).

4.3.2 Aplicação Clínica em Unidade Hospitalar da Rede Pública de Saúde

Pelo valor (peso) da interpretação pessoal na avaliação qualitativa e com a intenção de diminuição do viés de aferição optou-se pela redução dos grupos de assistência até que a interpretação fosse realizada por um único observador. Junto a esta necessidade somou-se também a de reduzir a influência dos fatores de risco, pois as várias enfermarias da unidade são divididas por especialidades, recebendo pacientes que em sua maioria associam comorbidades que exercem total influência no processo de cicatrização das feridas.

Figura 10: CTQ Enfermaria Masculina

Fonte: Ricardo, 2020.

A escolha se deu então, pela fixação da equipe no Centro de Tratamento de Queimados – CTQ. O setor oferecia as quatro principais condições para a diminuição dos vieses no estudo; 1- Possui as vantagens de receber, em sua maioria, pacientes jovens com lesões agudas decorrentes de trauma e baixa associação a outras morbidades. 2 - Homogeneidade nos tipos de feridas. 3 – Uma única e exclusiva equipe de atendimento multidisciplinar, que conta com: médicos (cirurgiões plásticos e intensivistas), enfermeiros, psicólogos e fisioterapeutas 4 - Equipe de enfermagem fixa, treinada e supervisionada pelo Chefe do Serviço.

O CTQ recebe pacientes provenientes de todo o estado, sendo a única unidade de atendimento ao queimado adulto na capital e no interior, pacientes que apresentam lesões térmicas, químicas e elétricas.

Recebidas as membranas codificadas, entregues pelos envolvidos no projeto do setor de fabricação, e autorizados pela unidade (Anexo III), a equipe estabeleceu-se no Centro de Terapia de Queimados (CTQ) que é composto por duas enfermarias (masculina e feminina), um centro de terapia intensiva, um centro de fisioterapia e dois isolamentos. Para garantia do cegamento das duas equipes envolvidas, as membranas codificadas alfanumericamente pela equipe de fabricação passaram a ser identificadas por cores pela equipe de aplicação. Entendendo-se - (rosa = A + n°/ azul = B + n°/ verde = C + n°).

A aplicação das membranas foi realizada seguindo as orientações do Cirurgião Plástico Coordenador do CTQ, não participante do projeto. Desta forma, foram adotados os cuidados de assepsia e antissepsia, a saber: irrigação simples da ferida com soro fisiológico a 0,9%, secagem da pele circunjacente, seleção da mesma cor anteriormente aplicada à ferida ajustando a membrana ao tamanho da ferida, não permitindo que a membrana ultrapasse as bordas da ferida, oclusão com gaze estéril. O curativo secundário foi trocado diariamente. O critério de troca da membrana foi a saturação por umidade. A prescrição da membrana foi retirada quando houve a retração total da ferida, ou por saturação máxima.

Realizou-se registro fotográfico no 1° dia do curativo, com a intenção de demostrar a lesão inicial, nas trocas de curativos secundários com a intenção de demostrar transparência e saturação da membrana, nos curativos em que houve necessidade de troca da membrana, e após a retirada ou saída espontânea da membrana com a intenção de demostrar o efeito de cicatrização. Os pacientes que apresentarem tempo prolongado de acompanhamento tiveram registros fotográficos pela equipe médica, os pacientes que receberam alta hospitalar precoce tiveram seus registros fotográficos pela equipe do acompanhamento ambulatorial. A equipe fez

o acompanhamento ambulatorial tardio registrando também as fases de contração e remodelação da ferida.

4.4 Treinamento da equipe

A unidade conta com leitos no Centro de Terapia Intensiva (40 leitos), na Ortopedia (40), na Urologia (40 leitos), na Cirurgia Vascular (40 leitos) no Centro de Terapia em Queimados (20 leitos) assim como com leitos clínicos (120 leitos) e cirúrgicos (90 leitos) e de observação (80 leitos).

Quanto aos riscos: aos pacientes e à equipe de aplicação foi esclarecido que toda pesquisa com seres humano envolve riscos em tipos e gradações variadas. Há possibilidade de danos à dimensão física da lesão, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente.

Os materiais usados na fabricação da membrana têm seu uso comercial autorizado e amplamente estudado. O biopolímero é o mesmo usado para a fabricação de fios de sutura no corpo humano, não oferecendo riscos por si na aplicação na superfície do corpo, o polímero não é tóxico, exceto por uma pequena irritação no lugar do implante que é a reação esperada para a função, podendo provocar dor local.

O medicamento heparina sódica é um produto de origem animal, usado para evitar a coagulação do sangue, podendo causar alergias e sangramento local (esperado o de pequeno volume), hematoma, equimose, urticária, eczema, eritema, eritrodermia, dor no local de aplicação.

Os ácidos graxos essenciais são usados em feridas, mas pode haver reação alérgica inesperada, causando urticária, eczema, eritema, dor no local da aplicação. Podendo ocorrer a reinfecção da lesão, inerente ao procedimento e possível de acontecer em qualquer parte do processo aumento no tempo de internação

A equipe do projeto foi preparada para diagnosticar e tratar todas as complicações descritas acima gratuitamente e foram obedecidas todas as normas de segurança para evitar riscos.

O treinamento da equipe de enfermagem envolvida contou com duas enfermeiras e seus auxiliares, foi ministrada a capacitação na primeira semana na unidade, sendo estabelecido o seguinte protocolo: Lavar as mãos, preparar o material e o ambiente, calçar as luvas de procedimento para a remoção do curativo, retirar o curativo procurando manter a integridade da pele, se necessário com o apoio de pinças estéreis ou o uso de Solução Fisiológica 0,9%,

desprezar o material usado nesta etapa, nova higienização das mãos, desta vez com a colocação de luvas estéreis, observar a ferida cuidadosamente, examinando pele e sua periferia, tamanho e bordas da ferida, presença ou ausência de secreções, odores, fibrina, sinais de infecção ou tecidos desvitalizados.

Assim como o tipo de tecido, se granulação, aproximação das bordas. realizar a irrigação com solução fisiológica a 0,9%, com técnica a jato com seringas de 20 ml para menor pressão com remoção delicada de excessos livres. secar a pele periférica à lesão. medir a ferida com a fita métrica esterilizada que acompanha a membrana em comprimento e largura, a profundidade vai ser medida com o bastão métrico em seus pontos mais profundos, fazer o registro fotográfico, aplicar a membrana em parte da ferida com pinças anatômicas, evitando o excesso do contato direto com as bordas, ficando a outra parte com gaze seca, fazer a cobertura secundária e a fixação do curativo, registrar os achados acima identificados e o período de necessidade de troca da membrana, as membranas serão trocadas se houver saturação com excesso de umidade.

4.5 Recrutamento

Procedida a abordagem direta dos pacientes por busca ativa. Diariamente a equipe verificava a internação de novos pacientes que se encontravam em situação de inclusão apontados pelo coordenador da equipe, não envolvido no projeto. Houve encaminhamento do serviço de cirurgia geral, que faz o primeiro atendimento na unidade, com internação exclusiva para adesão ao projeto, e um caso de procura espontânea por indicação de participante do projeto.

A maioria dos pacientes ingressos apresenta o caráter agudo da patologia. Os que cursam com feridas e necessitam cuidado regular têm seu acompanhamento diário com trocas de curativos estabelecidas entre a enfermagem treinada e a Comissão de Infecção Hospitalar da Unidade, estas equipes são responsáveis pelos cuidados nas enfermarias. O Centro de Terapia Intensiva tem sua própria equipe e junto ao Centro de Tratamentos de Queimados tem protocolos e metodologia de abordagem diferenciada na rotina do hospital.

A participação dos pacientes se deu mediante a assinatura do termo de consentimento (Anexo V). Os pacientes foram distribuídos por randomização (programada no Randon.org) em três grupos:

Grupo (1) – 8 pacientes tratados somente com a aplicação da membrana biocompatível, sem a liberação de medicamentos (invólucro rosa).

Grupo (2) – 8 pacientes tratados com a membrana biocompatível liberando ácidos graxos essenciais (invólucro azul).

Grupo (3) – 8 pacientes tratados com a membrana biocompatível liberando heparina sódica (invólucro verde).

4.5.1 Seleção dos pacientes

Obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão do projeto de pesquisa, os pacientes foram convidados a participar do mesmo, de acordo com a Resolução 466/2013 do Conselho Nacional de Saúde (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2013). A partir do momento em que o paciente concordou em participar do estudo, foi encaminhado para avaliação clínica e preenchimento dos formulários do projeto de pesquisa.

4.5.2 Sigilo da alocação

Para a garantia do sigilo da alocação, não houve comunicação entre as duas equipes até que a última etapa da coleta de dados estivesse concluída; a equipe de fabricação entregou as remessas por um intermediário não participante do projeto, a equipe aplicadora se limitou a obedecer os critérios de inclusão, recrutamento e inclusão dos pacientes, e registro da aplicação dos curativos junto à equipe de enfermagem.

A avaliação das características de sensibilidade álgica, aderência, transparência e eficácia foi realizada pela supervisão da equipe hospitalar (não participante do projeto), esta equipe avaliou os resultados em fichas cadastrais numeradas sem identificação do paciente. A equipe aplicadora fez as observações do acompanhamento ambulatorial antes da revelação do conteúdo de cada invólucro, que se deu após a análise estatística dos dados.

A sequência dos pacientes foi dada pela equipe de cuidados com a ferida, não envolvida no projeto, conforme sequência aleatória de chegada, identificação e adesão, seguindo uma tabela numérica gerada aleatoriamente em sítio de rede especializado. Todos os participantes do projeto estavam cegos, os fabricantes (envolvidos), não tiveram conhecimento do destinatário na aplicação das membranas, os aplicadores (envolvidos) e avaliadores (não envolvidos) tiveram conhecimento pessoal dos pacientes e dos resultados, porém não conheceram o conteúdo das membranas. Os resultados estatísticos foram calculados ainda com as membranas codificadas, a identificação das membranas somente foi revelada após o envio dos dados à análise estatística, ao final do trabalho.

As feridas foram classificadas e avaliadas conforme a profundidade, tamanho, tecidos envolvidos, exsudatos presentes, bordas e tecidos adjacentes, dor (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003). As membranas foram avaliadas pela adequação às formas da ferida (facilidade de corte), durabilidade, adaptabilidade, tempo de necessidade de troca, facilidade de uso, manutenção da umidade do leito da ferida, aspecto da pele circunjacente, controle de exsudato (capacidade de absorção) e da dor (trauma de retirada) conforme tabela detalhada no apêndice D.

As alterações no ensaio foram dadas por necessidades de adaptação da equipe responsável pela confecção das membranas, por necessidade de adequação da equipe responsável pela realização e avaliação dos curativos, e pelas condições mórbidas dos pacientes que comprovadamente vieram a interferir nos resultados, estas últimas com mudanças nas confecções das tabelas comparativas dos resultados (ORIÁ *et al*., 2003).

4.5.3 Características da amostra

Pacientes adultos, legalmente responsáveis, ingressos no HPS no período do estudo, que possuam os critérios de inclusão.

4.5.4 Critérios de inclusão

1. Pacientes com idade igual ou superior de 18 anos, legalmente responsáveis.
2. Apresentar feridas limpas ou potencialmente contaminadas em fase de granulação.
3. Internados no HPS.
4. Assistidos pela CCIH/Estomatoterapia da unidade.

4.5.5 Critérios de exclusão

Em todos os processos, é importante enfatizar que fatores exógenos e endógenos podem modular tais eventos e influenciar o processo de cicatrização. Mais especificamente, distúrbios sistêmicos, como diabetes, imunossupressão e estase venosa, bem como aqueles resultantes de agentes externos, como o uso de corticoterapia e tabagismo, podem dificultar o fechamento precoce da ferida (SILVA *et al*., 2018). Foram então excluídos do trabalho:

1. Paciente com possibilidade ou necessidade de tratamento cirúrgico.
2. Encontrarem-se em terapia com antibiótico.
3. Apresentar hiperglicemia de difícil controle (acima de 300 mm/dL, em uso de terapia hipoglicemiante).
4. Doença arterial obstrutiva periférica.

5. Hipertensão venosa ou insuficiência venosa crônica.

4.6 Tamanho da amostra

Segundo levantamento realizado pelo sistema Medview, um módulo de prontuário eletrônico utilizado no Pronto Socorro Municipal 28 de Agosto no tempo de 26 de julho de 2019 a 07 de fevereiro de 2020, foram atendidos pelo grupo de estomatoterapia um total de 100 pacientes com as características de inclusão no estudo. O levantamento foi realizado na base de dados da unidade com a consulta pelo C.I.D e o levantamento evolutivo no prontuário.

O cálculo amostral foi realizado através da fórmula para uma população finita, conforme demonstrado na Equação 1.

Equação 1: Fórmula para cálculo amostral

$$n = \frac{N.Z^2.p.(1-p)}{Z^2.p.(1-p) + e^2.(N-1)}$$

Onde:

n - amostra calculada

N - População

Z - Variável normal padronizada associada ao nível de confiança

p - probabilidade do evento

e - Erro amostral

4.7 Instrumentos de coleta de dados

Todos os pacientes do estudo foram avaliados clinicamente e os dados colocados em uma pasta anexa ao prontuário, onde a equipe aplicadora preencheu os formulários com as informações necessárias para a realização do projeto, juntamente com as observações da equipe de enfermagem em relação a ferida. Foi constituído um prontuário eletrônico (base de dados) para cada paciente.

A equipe foi composta por funcionários dos diversos setores da unidade com participação voluntária, e recebeu treinamento dos pesquisadores para o preenchimento dos formulários que direcionaram as observações a uma padronização pré-existente (Apêndice D).

4.8 Avalição da eficácia das membranas

As membranas foram avaliadas quanto as suas características de:

1. Adaptabilidade ao leito da ferida.
2. Capacidade de absorção do material.
3. Capacidade de adesão ao tecido lesado e pele circunjacente.
4. Capacidade de transpiração de secreções
5. Capacidade Hidrofílica ou Hidrofóbica, e diâmetro das fibras nanométricas.
6. Registro do número de trocas.
7. Características de retração da ferida por registro fotográfico.
8. Efeitos adversos (como sangramento, dor e presença de fibrina).

Os resultados foram computados para o tratamento estatístico por participantes cegos. Não delineamos a avaliação evolutiva com o uso de biópsias para detecção da etapa cicatricial, por ser um fator de dificuldade de adesão e de aumento de tempo de pesquisa. A opção pelos registros de tempo de cura e fotográfico (acrescido com a avaliação medida de aproximação de bordas das lesões complexas) foi devida às características da amostra, em sua maioria de lesões de 2° grau com direção cicatricial plana.

4.9 Benefícios Esperados no Início da pesquisa

Possível melhora e mais rápida recuperação, diminuição do tempo de internação, diminuição do quadro álgico, ausência efeitos farmacológicos/toxicológicos, assim como também colaborar para a coleta de dados de pesquisa que serão usados para análises para entender o uso destas membranas de menor custo de fabricação e melhoria de acesso para toda a população, e um maior benefício, o de ajudar na procura de um material mais barato e de mais fácil acesso para ser ofertado a população.

4.10 Avaliação da relação custo benefício

Foram feitos cálculos simples das despesas geradas no curso do projeto divididos pelo número de membranas fabricadas e comparando-os com os curativos similares existentes à venda no mercado. Os cálculos foram realizados após a exclusão desta relação os gastos hospitalares relacionados a um tempo maior de internação em contraponto ao acompanhamento ambulatorial sistemático, e a despesa gerada pela necessidade da troca de curativos, sendo estes primários e até os secundários.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Aplicação

A população alvo do estudo era composta de 100 pacientes, com idade variando entre 17 e 73 anos e idade média de 40.5 anos. A idade exerce influência tanto no mecanismo de trauma quanto na capacidade orgânica de se regenerar. Nas crianças, a maioria (70%) são queimaduras por escaldamento devido ao comportamento hiperativo e ao contato com líquidos quentes. Enquanto que em adolescentes e adultos jovens, a principal causa de queimaduras o manuseio inadequado de fogo e líquidos inflamáveis. Nos adultos, as queimaduras de chama ocupam o primeiro lugar, sendo 1/3 delas acidentes de trabalho (EVERS; BHAVSAR; MAILÄNDER, 2010). A faixa etária entre 30 e 39 anos representou maior proporção (25.0%), sendo estatisticamente significante em relação as demais (*p = 0.0181).

Em relação ao sexo dos pacientes da população alvo, a maioria estatisticamente significante (*p = 0.0003) foi o Masculino (68.0%), conforme Tabela 01. As características dos pacientes se encaixam no perfil das estatísticas internacionais em distribuição etária e de gênero que determinam homens em idade produtiva (idade média correspondente) em exposição ao risco pelo fator laboral, como os mais frequentemente atingidos (CHIEN *et al*., 2003).

Tabela 01: Pacientes segundo o sexo e a faixa etária, em anos, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.

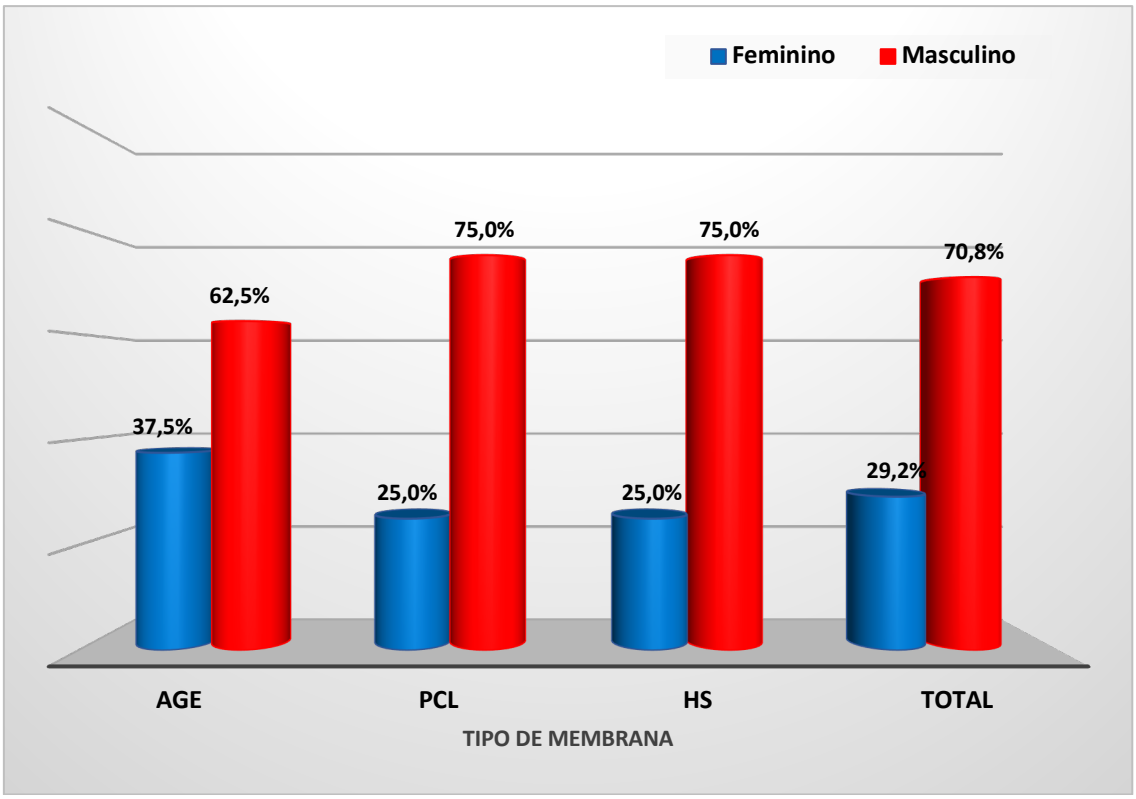
Perfil da amostra	Frequência	(N = 100)	p-valor
Sexo			**0.0003***
Feminino	32	32.0%	
Masculino*	68	68.0%	
Idade			**0.0181***
< 20	6	6.0%	
20 a 29	21	21.0%	
30 a 39*	25	25.0%	
40 a 49	18	18.0%	
50 a 59	18	18.0%	
> = 60	12	12.0%	
Mín / Média ± DP / Máx	**17 / 40.5 ± 14.5 / 73**		

#01 paciente RN
*Teste Qui-Quadrado Aderência

Fonte: Medview HPS 28 de Agosto, 2020.

A amostra foi composta de 24 pacientes, divididos em 03 grupos, com 08 pacientes cada. A divisão dos grupos em relação ao sexo, apresentou proporções aproximadas, não havendo diferença significativa entre elas (p = 0.8366), evidenciando homogeneidade na amostra, conforme Figura 11.

Figura 11: Pacientes segundo o grupo e o sexo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.



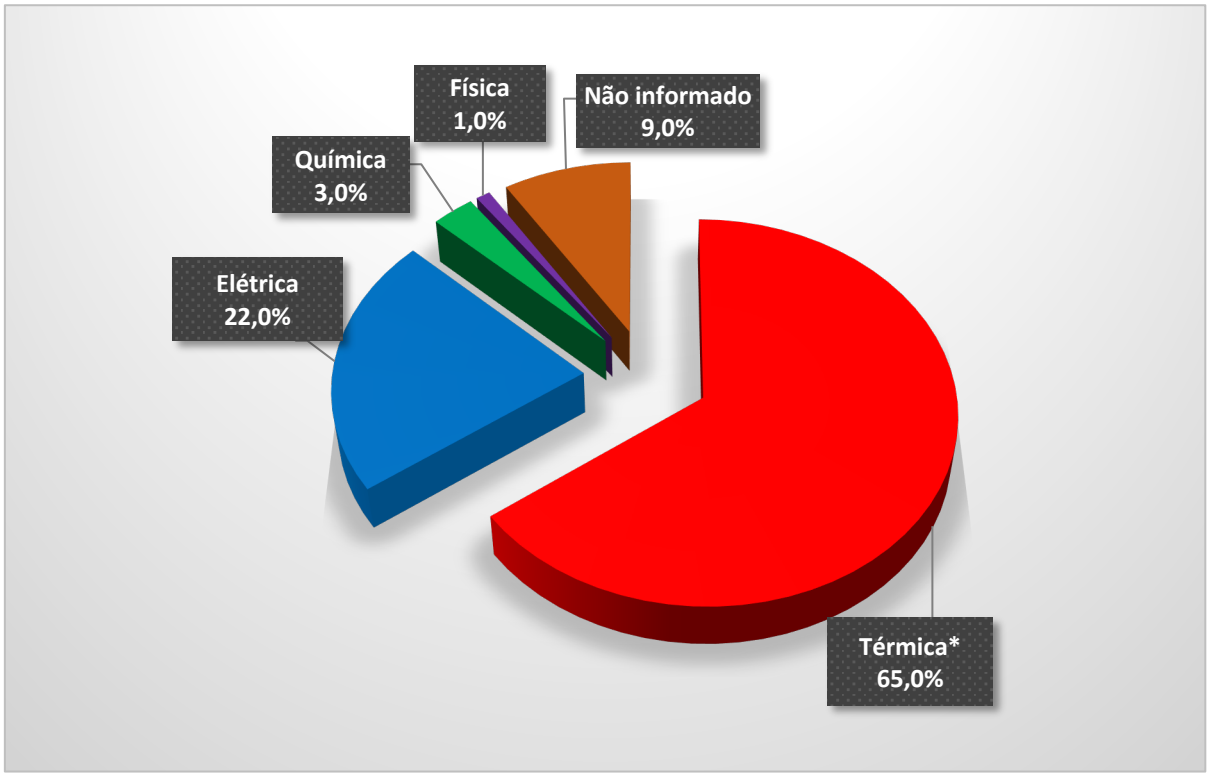
p = 0.8366 Teste G Independência

Fonte: Ricardo, 2020.

Em relação a etiologia do ferimento da população alvo, a lesão térmica foi a que mostrou proporção estatisticamente significante na amostra (65.0% - *p < 0.0001). A segunda etiologia de maior proporção, foi a elétrica (22.0%), seguida da química (3.0%) e da física (1.0%). Houve 09 casos sem informação (9.0%), conforme Figura 12.

Em oposição à literatura americana, que considera a maioria das queimaduras como resultado de chamas (a principal causa de queimaduras é o manuseio inadequado de fogo e líquidos inflamáveis), sendo a térmica a mais frequente em adolescentes e adultos jovens (EVERS; BHAVSAR; MAILÄNDER, 2010).

Figura 12. Gráfico Etiologia do ferimento, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.



*p < 0.0001 Teste G Aderência

Fonte: Medview HPS 28 de Agosto, 2020.

A idade dos pacientes da amostra variou entre 19 e 63 anos, com média aritmética de 41 anos. A idade média do grupo azul foi de 43.3 anos, do grupo rosa de 41.5 anos e o grupo verde alcançou média de 38.3 anos. As idades não apresentaram diferença estatisticamente significante entre os grupos (p = 0.7607), conforme Tabela 02.

Tabela 02: Estatísticas descritivas das idades, por grupo de estudo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.

Grupo de estudo	Idade (anos)			
	Mín	**Máx**	**Média**	**± DP**
PCL + AGE	22	63	43.3	± 13.5
PCL	19	55	41.5	± 11.1
PCL + HS	19	57	38.3	± 15.6
Geral	**19**	**63**	**41.0**	**± 13.1**

p = 0.7607 Teste ANOVA 1 critério

Fonte: Ricardo, 2020.

A procedência dos pacientes foi, em maioria significativa, de Manaus (69% - *p < 0.0001), seguida do Rio Preto da Eva (6) entre outras, como mostra a Tabela 05. Diferentemente de paises europeus, nos quais as características demográficas das populações rurais são

divergentes das populações urbanas e creditam ao estilo de vida rural um ambiente menos seguro (VIDAL-TRECAN *et al*., 2000), porém de acordo com estudo realizado em Málaga-ES, no qual o risco de queimaduras no ambiente urbano foi considerado maior que no rural (FERNÁNDEZ-MORALES *et al*., 1997), no Amazonas, as populações mantém sua característica de maioria jovem em ambos os ambientes, e a observação da ocorrência de sua maioria no ambiente urbano não pode resultar em outras observações e conclusões, porque apesar de o estudo ter sido realizado na unidade de referência do estado, outras unidades não participaram, e os dados coletados não tiveram este objetivo no estudo.

Tabela 03: Pacientes segundo a procedência, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.

Procedência	Frequência	% (N = 100)
Manaus*	69	69.0%
Rio Preto da Eva	6	6.0%
Iranduba	2	2.0%
Itacoatiara	2	2.0%
Manacapuru	2	2.0%
Novo Airão	2	2.0%
Outros	10	10.0%
Não informado	7	7.0%

*p < 0.0001 Teste G Aderência

Fonte: Medview HPS 28 de Agosto, 2020.

Há uma variedade de estudos que avaliam a localização do evento, porém sempre com a especificação de tipo de ocorrência, e a idade específica, não permitindo uma comparação estatística. Nosso levantamento acorda com o estudo espanhol que localiza a cozinha como o local mais arriscado para acidentes resultantes em queimaduras, envolvendo mais frequentemente líquidos e causados por contato, com a única contrariedade do relato espânico ter encontrado maior frequência em mulheres, enquanto nossas estatísticas mostram maioria masculina (FERNÁNDEZ-MORALES *et al*., 1997).

O local de ocorrência do evento variou entre residência (62.0%), sendo significativamente maior (*p < 0.0001) em relação ao trabalho (22.0%) e a via pública (7.0%). Esta variável não apresentou informação em 09 casos (9.0%), conforme Tabela 06.

Observa-se a contradição entre o ambiente domiciliar mais frequente e o acidente de trabalho, fato que se justifica em uma capital de província com uma economia de pais subdesenvolvido na qual a informalidade laboral é regra, sendo considerados acidentes de

trabalho, pelo hospital, somente os reconhecidos por empresas e mediante a comunicação obrigatória.

No presente estudo foi verificada a maioria das lesões atribuída a acidentes de trabalho, em consenso como estudo na Tailândia que mostrou que as queimaduras relacionadas ao trabalho foram responsáveis por 1459 (30,8%) lesões, seguidas de atividades domésticas, recreativas, religiosas, esportivas, militares e outras, e dados perdidos que resultaram em 1394 (29,4%), 652 (13,8%), 57 (1,2%) , 28 (0,6%), 9 (0,2%), 874 (18,4%) e 268 (5,6%) admissões, respectivamente (CHIEN *et al*., 2003).

Tabela 4: Local de ocorrência do evento, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.

Local de ocorrência	Frequência	% (N = 100)
Residência*	62	62.0%
Trabalho	22	22.0%
Via pública	7	7.0%
Não informado	9	9.0%

*p < 0.0001 Teste G Aderência

Fonte: Medview HPS 28 de Agosto, 2020.

Em relação ao tempo de permanência hospitalar, essa variou de menor que 01 dia a 51 dias, com média aritmética de 14.3 dias no geral. Nos grupos azul e rosa, a média foi de 12.4 dias e no grupo verde a permanência média foi de 14.4 dias. A permanência entre os grupos não apresentou diferença significativa (p = 0.9536).

A permanência não poderia ser usada como um fator de diferenciação entre as membranas, uma vez que a gravidade das lesões associadas dava total influência, resultando em viés. Um fator observado foi o da escolha do chefe de serviço e, consequentemente do paciente, pelo uso da membrana, para que houvesse a alta hospitalar com o acompanhamento ambulatorial dos curativos, uma vez que ocluídas as lesões não havia mais a necessidade de troca diária, tornando possível o acompanhamento ambulatorial da lesão, como mostra a Tabela 05.

Tabela 05: Estatísticas descritivas da permanência hospitalar, em dias, por grupo de estudo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.

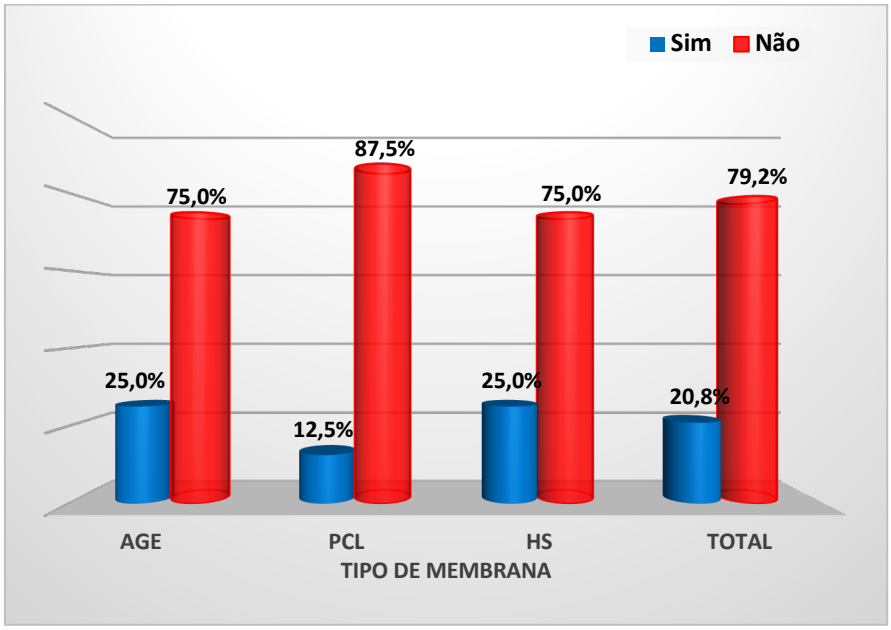
Grupo de estudo	Permanência Hospitalar (dias)			
	Mín	**Máx**	**Média**	**± DP**
PCL + AGE	2	51	12.4	± 17.7
PCL	0	47	12.4	± 16.1
PCL + HS	1	28	14.4	± 9.9
Geral	**0**	**51**	**14.3**	**± 14.3**

p = 0.9536 Teste ANOVA 1 critério

Fonte: Ricardo, 2020.

A troca de curativo ocorreu nos três grupos, em pequenas proporções, e mais a nível de acompanhamento ambulatorial, a cada 7 dias, uma vez que os pacientes recebiam alta da equipe aplicadora assim logo após a colocação das membranas. Nos grupos azul e verde, dois dos oito pacientes (25.0%), necessitaram de troca e, um paciente no grupo rosa (12.5%). As proporções entre os grupos não apresentaram diferença significativa (p = 0.7891), como mostra a Figura 13.

Figura 13: **Troca de curativo, de acordo com o grupo de estudo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020**



p = 0.7891 Teste G Independência

Fonte: Ricardo, 2020.

O número de pacientes na amostra foi de 24 (vinte e quatro), sendo que somente 05 (cinco) deles necessitaram trocar os curativos, os outros pacientes permanecendo com uma unica membrana da colocação à completa epitelização.

No grupo azul (AGE), um paciente passou por 3 trocas, e outro necessitou de uma, logo o grupo azul finalizou com 12 (doze) aplicações. No grupo rosa (PCL), um paciente passou por duas trocas e o total de aplicações foi de 10 (dez) no total. Já o grupo verde (HS), dois pacientes necessitaram de uma troca, cada um, finalizando também com 10 (dez) aplicações necessárias.

Ao comparar o tempo de permanência da membrana entre os grupos de estudo, foi verificado um valor extremo no grupo rosa (45 dias), conforme observado na Figura 14, se tratando de um caso de ferida de terceiro grau em um paciente diabético que ficou em acompanhamento ambulatorial e pela total aderência da membrana ao leito da ferida, sem mudança de aspecto a partir do 15° dia, necessitou ser excluído dos cálculos estatísticos, para

evitar a ocorrência de viés de interpretação. O grupo rosa (PCL) ficou então com 09 aplicações para análise.

Figura 14: Permanência da membrana – paciente excluído dos cálculos.

Sem Membrana | Após 3 dias (05/10/2019) | Após 11 dias (13/10/2019) | Após 15 dias (17/10/2019)

Fonte: Ricardo, 2020.

As médias aritméticas de permanência das membranas alcançaram os valores de 8.2 dias no grupo rosa (PCL), 7.9 dias no grupo azul (AGE) e 5.8 dias no grupo verde (HS). Na comparação entre os valores dos grupos estudados, não houve diferença estatisticamente significante entre eles (p = 0.0690), conforme Tabela 09.

Tabela 06: Permanência da membrana, em dias, de acordo com o grupo de estudo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.

Grupo de estudo	N	Permanência da Membrana (dias)			
		Mín	**Máx**	**Média**	**± DP**
PCL + AGE	**12**	3	23	7.9	± 5.9
PCL	**9**	5	17	8.2	± 4.2
PCL + HS	**10**	3	11	5.8	± 2.4
Geral	**31**	**3**	**23**	**7.3**	**± 4.5**

p = 0,0690 Teste ANOVA 1 critério

Fonte: Ricardo, 2020.

A Figura 15 mostra uma lesão de 2° profundo com retirada da membrana no 7° dia pela própria paciente no ambiente domiciliar. A transparência da membrana no 6° dia já evidenciava a pigmentação sugerindo que houve facilitação da migração de queratinócitos (acometidos nas lesões de 2° profundas), fato que só poderia ser afirmado com a biópsia.

Figura 15: Permanência da membrana.

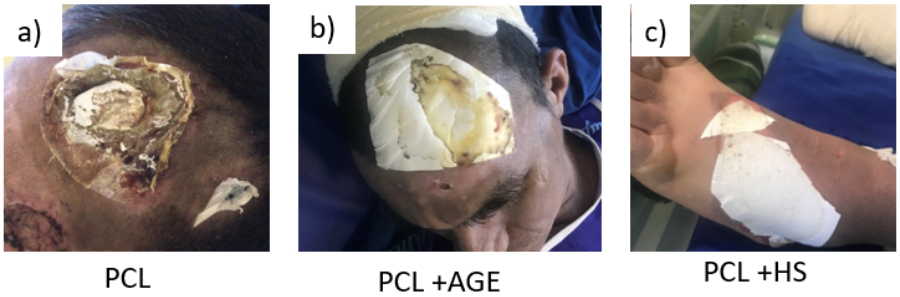
Sem membrana (03/09/2019)	Após 1 dia – Alta hospitalar (04/09/2019)	Ambulatorial - Após 6 dias (09/09/2019)	Ambulatorial - Após 13 dias (16/09/2019)

Fonte: Ricardo, 2020.

Observando-se a eficácia de todas as membranas que mesmo em sendo estudadas em feridas mais complexas e com o acometimento mais profundo da derme, resultaram em epitelização no tempo determinado pela literatura que se encontra entre 7 e 10 dias para feridas não complexas superficiais, 28 dias com o acomentimento da hipoderme e com o acometimento profundo com média de até seis meses (LIMA JR, E.M.; SERRA, 2004). Com igualdade de resposta ao tratamento tido como ouro nos substitutos de pele atuais, o colágeno de tilápia, que em estudo observaram no 7° dia havia desenvolvimento de vascularização e apêndices cutâneos significando a formação da camada epidérmica das lesões (CHEN *et al*., 2019). Com a vantagem da não cicatrização *like snake skin*, característica do método (OLIVER, 2019).

Na aplicação, quanto a questão da adaptabilidade ao leito da ferida, todas as membranas apresentaram-se como tecidos retangulares de 10 x 15 cm, igualmente flexíveis e adaptáveis, como um fino cobertor com capacidade de adentrar toda a superfície, mesmo nas partes mais irregulares, e assimilar a proximidade da adesão tecidual. Sendo que as três membranas foram consideradas 100% adaptáveis, pois não efetuou-se o teste em laboratório por falta de equipamento específico para este tipo de material na região, podemos observar a adaptação das membrnas na Figura 16.

Figura 16: Adaptação das membranas ao leito das feridas a) Rosa; b) azul ; c) verde

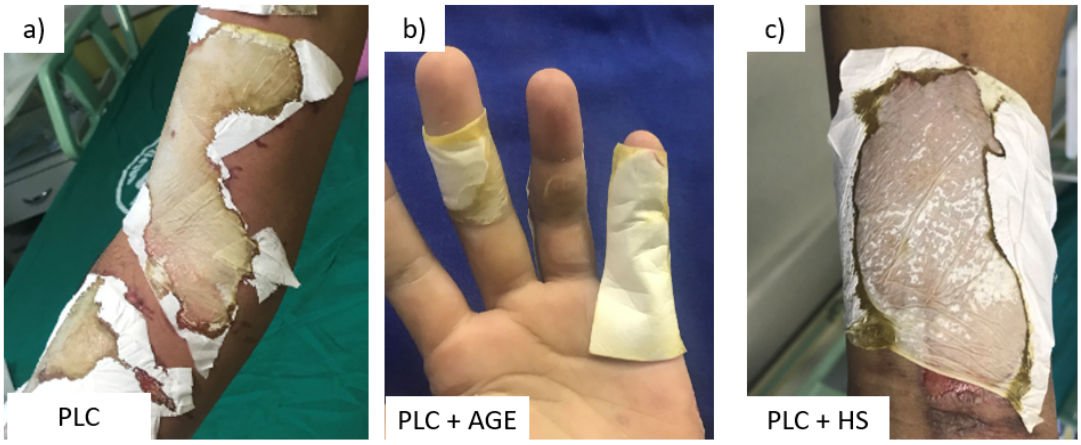


Fonte: Ricardo, 2020.

Em tempo, a equipe aplicadora fez a observação em relação ao tamanho da membrana, que foi considerado insuficiente para a cobertura de lesões mais extensas e levantando a sugestão de fabricação em pelo menos três tamanhos diferentes.

Na comparação da adesividade/aderência da membrana, o grupo rosa (PCL) apresentou 100% de adesividade total. Os grupos azul (AGE) e verde (HS) tiveram adesividade parcial em 37.5% e 25.0% respectivamente. Na figura 17 observa-se a adesividade/aderência das membranas nas lesões.

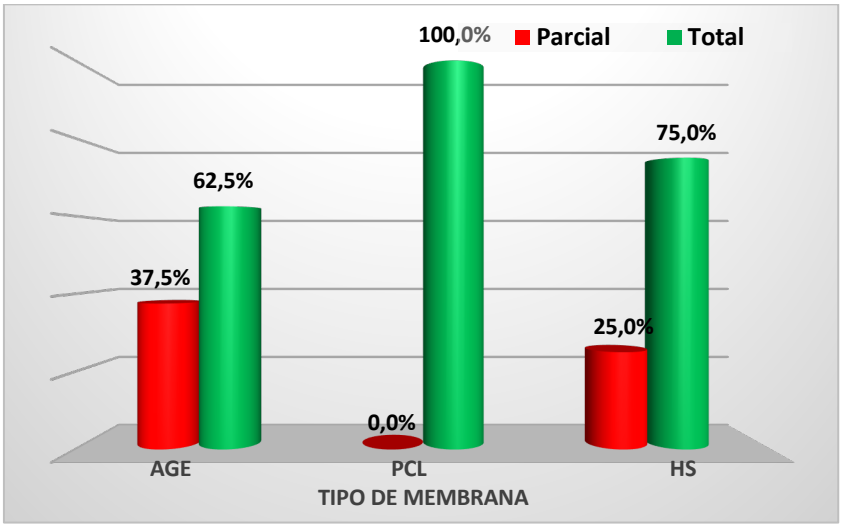
Figura 17: Adesevidade da membrana; a) Rosa; b) azul ; c) verde.



Fonte: Ricardo, 2020.

Sendo a aderência um fator de proteção às bordas da ferida (evitando a maceração) e eliminador do estimulo álgico, por evitar a necessidade de troca. Este resultado mostrou diferença estatisticamente significante entre os grupos (*p < 0.0001), conforme tabela 10 e Figura 18.

Figura 18: Adesividade/Aderência das membranas, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.



*p < 0.0001 Teste G independência

Fonte: Ricardo, 2020.

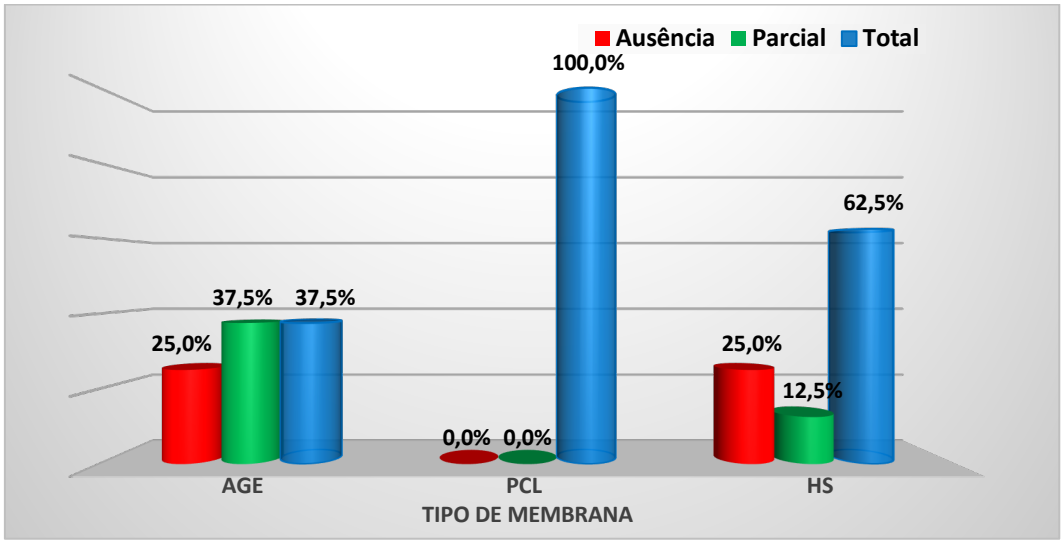
A característica da transluscência favorece o monitoramento da cicatrização sem a necessidade de remover o curativo para avaliar a ferida, a transparência total se deu em 100% dos casos no grupo rosa (PCL), seguido de 62.5% no grupo verde (HS) e, em menor proporção, com 37.5% no grupo azul (AGE). A Figura 19 apresenta a transparência das membranas no dia da aplicação e após o primeiro dia.

Figura 19: Transparência das membranas; a) Rosa (PCL); b) Azul (PCL+AGE); c) Verde (PCL+HS).

Fonte: Ricardo, 2020.

Nos grupos azul (AGE) e verde (HS), dois pacientes (25.0%) em cada um deles, apresentaram ausência de transparência. A diferença entre os resultados dos grupos se mostrou estatisticamente significante (*p = 0.0080), como mostra a Figura 20.

Figura 20: Transparência, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.



*p = 0.0080 Teste Qui-Quadrado Partição

Fonte: Ricardo, 2020.

A maior importância no tratamento de feridas, tanto quanto evitar infecções, é a de superar a dor neste momento, reduzindo-a ou controlando, ajudando ao paciente a recuperar suas funções e qualidade de vida (SHAH, 2011).

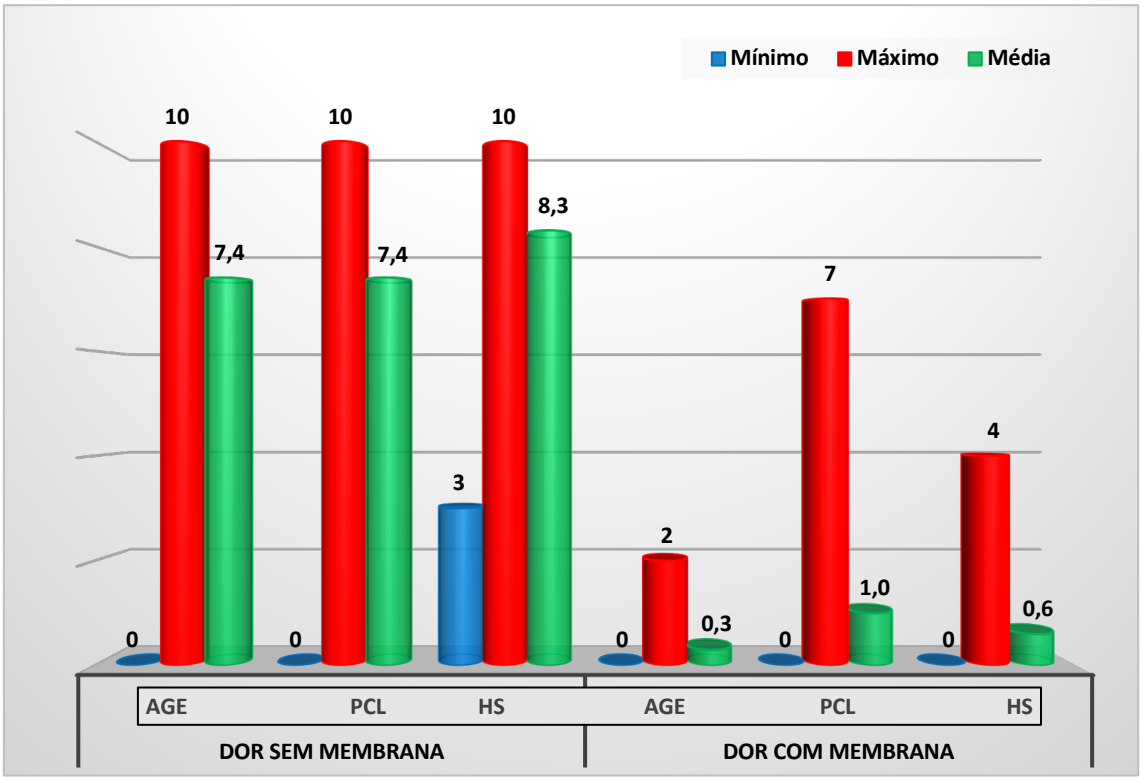
O alívio da dor foi a característica mais notável das membranas estudadas. A dor foi avaliada pelos pacientes, usando uma escala numérica (0 a 10), sem a presença da membrana, e com a presença dela. Nos três grupos estudados, foi encontrada redução estatisticamente significante da dor, entre os dois momentos (azul *p = 0.0005; rosa *p = 0.0016 e verde *p < 0.0001). Dado que pode ser atribuído a simples oclusão das terminações nervosas expostas das feridas e devido à excelente capacidade de adesão e fixação das membranas, com diminuição das trocas, e impedindo o estímulo doloroso inicial.

A maioria dos estudos avalia o tempo de cicatrização para reepitelização em área doadora, alguns comparam a dor entre vários materiais; curativo de folhas de colágeno reduzindo a dor quando comparado ao com gaze petrolada. Mepilex Ag, com silicone mostrando superioridade ao Acticoat (curativo que consiste de três camadas, uma interna absorvente de rayon/poliéster entre malha de polietileno de baixa aderência revestida de prata nanocristalina). Comparação entre poliuretano e o Aquacel, mostrando superioridade do primeiro, entre outros (AKHOONDINASAB *et al*., 2019).

A maioria dos trabalhos associa a gaze parafinada a um alto tipo de dor atribuída a retirada da reepitelização por causa da dessecação e das forças de cisalhamento e atribui tanto a remoção do curativo quanto a infecção o aumento da dor local (REZVANI GHOMI *et al*., 2019). Podemos atribuir o bom resultado ao efeito selante das terminações nervosas pelos filmes transparentes com boa adesividade que não necessitaram troca para a avaliação evolutiva da ferida.

A comparação da dor entre os grupos, não se mostrou significante tanto na ausência da membrana, como na presença dela (p = 0,8427 e p = 0.6817 respectivamente, mostrando homogeneidade entre os grupos, como mostra a Figura 21 indicando mais uma vez que quanto menor a manipulação de uma lesão para curativos menor prejuízo de dor esta causará ao paciente. É atribuída a HS efeito de diminuição da dor por sua relação com a cascata inflamatória (SALIBA, 1997), porém o efeito não se mostrou diferença nesta avaliação com aplicação tópica.

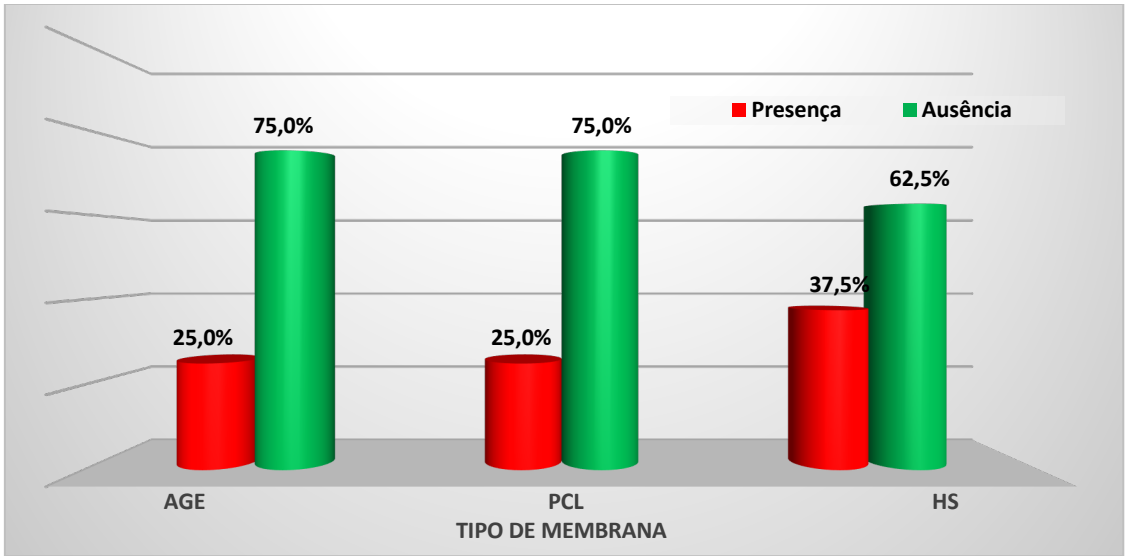
Figura 21: Escala de avaliação da dor, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.



Fonte: Ricardo, 2020.

As intercorrências estiveram presentes em 02 pacientes no grupo azul (AGE), assim como no grupo rosa (PCL) (25.0% cada um). No grupo verde (HS) foram 03 pacientes a apresentar intercorrências (37.5%), não sendo uma diferença estatisticamente significante entre os grupos avaliados, conforme Figura 22. A constar como intercorrências, sangramento, progressão da lesão, dor e presença de fibrina. Não houve ocorrência de infecção.

Figura 22: Avaliação de intercorrência, de acordo com o grupo, HPS 28 de Agosto, 26/07/2019 a 07/02/2020.



p = 0.8366 Teste G Independência

Fonte: Ricardo 2020.

5.6 Avaliação custo benefício

Foram utilizados 90 g de PCL com custo de mercado de 72 reais por 500g. Os solventes utilizados na produçao são comercializado por R$ 30,00/ L e R$ 77,00/L para a acetona e clorofórmio, respectivamentte. As seringas foram adquiridas por R$ 0,35 centavos cada e as agulhas especificas por R$ 0,10 centavos. Foram gastos em AGE R$ 12 reais e em Heparina sódica R$ 4,17 reais. Feitos os cálculos chegou-se ao valor aproximado das membranas descritas na Tabela 7, com valor médio de R$ 1,44 por cada membrana.

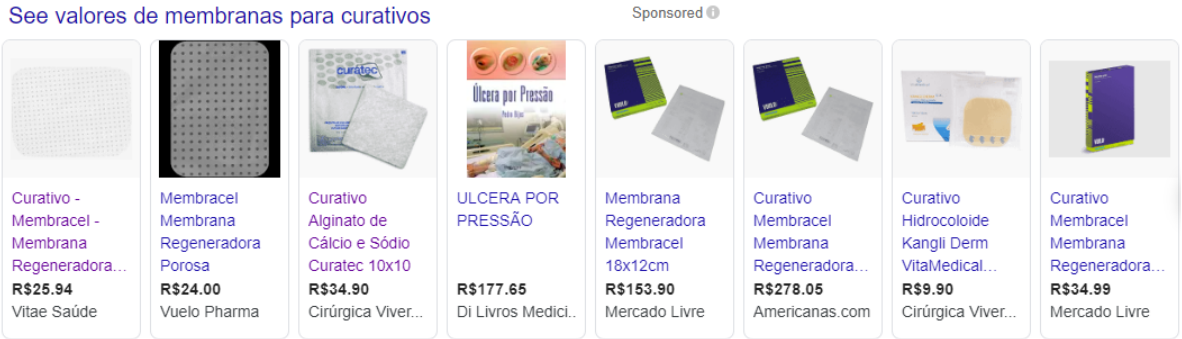
Tabela 7: Relação custo unitário das membranas

Tipo de membrana	Custo unitário R$
PCL Pura	1,26
PCL + AGE	1,66
PCL + HS	1,40

Fonte: Ricardo, 2020.

A avaliação custo benefício se dá em comparação com os valores de mercado a partir de uma simples pesquisa em sites de buscas revelando alguns valores inalcançáveis para a maioria da população em geral, conforme a Figura 23.

Figura 23: Avaliação custo benefício das membranas



Fonte: Google, 2020.

Soma-se ao fato da aplicação das membranas ter possibilitado a alta precoce com diminuição dos gastos hospitalares muito além da simples economia em evitar a troca diária dos curativos, em uma comparção difícil de ser contabilizada. Os benefícios variam da economia com analgésicos à economia com diárias hospitalares que não foram calculadas.

5. CONCLUSÕES

A eletrofiação permite a fabricação de materiais médicos que podem mimetizar a matriz celular e estimular o crescimento epitelial, podendo ser continuamente estudada na confecção de tecidos. O polímero policaprolactona pode ser aplicável em diferentes formas, e a sua versatilidade não se limita a associações ou aos meios. A eficácia do gás ozônio nos processos de esterilização pode ser aplicada na fabricação de materiais médicos com PCL.

As membranas apresentaram boa capacidade de adaptação e aderência, mas com baixa absorção de secreções, com melhores resultados nas lesões de até segundo grau profundo, concluindo que há a necessidade de confecção de macroporos para avaliar a possibilidade de aplicação em lesões mais intensas.

Foi observada a grande capacidade das membranas em reduzir o quadro álgico, fato que pode ser creditado a cobertura das terminações nervosas expostas de forma simplista, e que necessita sequência de estudo para adequada avaliação da razão, já que o fato é um feito importante tanto para a área acadêmica quanto para a aplicação médica.

Em relação ao estudo compartivo entre as membranas, foi notada a inferioridade das membranas de AGE, sugerindo que os compostos graxos atuem como emolientes ou "solventes" no decorrer dos processos de fabricação (provável baixa desidratação), esterilização (provável interação com o gás), embalagem e conservação (desnaturação com o tempo e temperatura), de uma maneira em que as membranas impregnadas com AGE perderam capacidade em sua formass micro e macroscópicas em relação as demais, não deixando de ter resultados aceitáveis.

Foi verificada, ainda, a superioridade da membrana pura de PCL em relação às similares associadas aos fármacos, nas qualidades avaliadas, mostrando que a simplicidade da composição da substância aplicada pode interferir no resultado obtido pelo método, influenciando em sua forma e estrutura final e que estas sim (a forma e a estrutura) tem importância maior que o efeito terapêutico do fármaco na orientação da cicatrização.

Por fim, na avaliação custo-beneficio, considerando somente os valores de fabricação, sem contabilizar a economia gerada pela suspensão de despesas oriunda da alta hospitalar precoce, foi ressaltado que os trabalhos multidisciplinares em ambientes universitários públicos podem resultar em benfeitorias à população.

REFERÊNCIAS

AKHOONDINASAB, M. R. *et al*. Reducing pain at split thickness donor sites with silicone dressing compared to petrolatum gauze dressing. **Annals of Burns and Fire Disasters**, v. 32, n. 3, p. 210–215, 2019.

ALCOBIA, D. S. **Produção de nanofibras alinhadas de polímeros biodegradáveis para crescimento e regeneração de células neurais**. p. 125, 2013.

ALMEIDA, Rosimeire dos Santos. O. Eletrofiação em Corrente Alternada / Corrente Contínua de Nanocompósitos de Poli(caprolactona) com Óxido de Grafeno e Nanotubos de Carbono Visando Aplicações como Biomateriais. 2014.

ALMEIDA, G. De. **Culture and higher education in the field of health** : v. 05, 2014.

AZIMI, B. *et al*. Poly (lactide -co- glycolide) Fiber: An Overview. **Journal of Engineered Fibers and Fabrics**, v. 9, n. 1, p. 155892501400900, 15 mar. 2014. Disponível em: <http://www.jeffjournal.org>. Acesso em: 12 mar. 2020.

BAKKALI, F. *et al*. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446–475, 1 fev. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691507004541>. Acesso em: 12 mar. 2020.

CANDREVA, T. **Cicatrização de feridas em camundongos FAT-1: Envolvimento da via anti-inflamatória colinérgica**. 2017. 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/186602/PPAU0156D.pdf?sequence=&isAllowed=y%0Ahttp://journal.stainkudus.ac.id/index.php/equilibrium/article/view/1268/1127%0Ahttp://www.scielo.br/pdf/rae/v45n1/v45n1a08%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j>. Acesso em: 12 mar. 2020.

CARBONI, R. M. *et al*. Therapy for patients with burns - an integrating review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, n. 11, p. 1405–1412, nov. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302019001101405&tlng=e

n>. Acesso em: 12 mar. 2020.

CATARINA, A. N. A. *et al*. POLICAPROLACTONA LAVRAS-MG. 2017.

CAVAZANA, W. C. *et al*. **Açúcar (sacarose) e triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas cutâneas: estudo experimental em ratos.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 84, n. 3, p. 229–236, jul. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962009000300003&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 25 set. 2018.

CHANTRE, C. O.; HOERSTRUP, S. P.; PARKER, K. K. Engineering biomimetic and instructive materials for wound healing and regeneration. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, v. 10, p. 97–106, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2019.04.004>.

CHEN, J. *et al*. Fish Collagen Surgical Compress Repairing Characteristics on Wound Healing Process In Vivo. **Marine Drugs**, v. 17, n. 1, p. 33, 8 jan. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-3397/17/1/33>. Acesso em: 2 ago. 2019.

CHIEN, W. C. *et al*. Epidemiology of hospitalized burns patients in Taiwan. **Burns**, v. 29, n. 6, p. 582–588, 2003.

CONFALONIERI, U. Um Modelo Conceitual. **Estudos Avançados**, v. 19, n. 53, p. 221–236, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-40142005000100014&script=sci_arttext&tlng=en>.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **RESOLUÇÃO Nº 466DOU**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.

DE OLIVEIRA, I. V. P. M.; DA CUNHA DIAS, R. V. Cicatrização de feridas: Fases e fatores de influência. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 6, n. 4, p. 267–271, 2012.

ELDER, D. E. *et al*. **Lever's Histopathology of the Skin, 9th Edition**. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

EVERS, L. H.; BHAVSAR, D.; MAILÄNDER, P. The biology of burn injury. **Experimental Dermatology**, v. 19, n. 9, p. 777–783, 2010.

FARIAS, T. L. S. **Eletrofiação e caracterização membranas de poli (ε - caprolactona) modificadas com heparina e ácidos graxos essenciais**. 2020. Universidade Federal do Amazonas, 2020.

FERNÁNDEZ-MORALES, E. *et al*. Epidemiology of burns in Malaga, Spain. **Burns**, v. 23, n. 4, p. 323–332, 1997. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305 417996001362>.

GASPAR NETO, V. V.; SANTOS, R. V. A cor dos ossos: narrativas científicas e apropriações culturais sobre "luzia", um crânio pré-histórico do Brasil. **Mana: Estudos de Antropologia Social**, v. 15, n. 2, p. 449–480, 2009.

HELENA, T.; SALLES, C. ELETROFIAÇÃO DE NANOFIBRAS DE BLENDAS DE GELATINA / PVP (POLI (VINIL PIRROLIDONA)) A PARTIR DE SOLUÇÕES BLENDAS DE GELATINA / PVP A PARTIR DE. 2013.

HU, J. *et al*. Emulsion electrospinning of polycaprolactone: influence of surfactant type towards the scaffold properties. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 26, n. 1, p. 57–75, 2 jan. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09205063.2014.982241>.

HUANG, Z. *et al*. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. v. 63, p. 2223–2253, 2003.

IBGE. **IBGE**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/am.html>. Acesso em: 14 mar. 2020.

KNOBLOCH, K. *et al*. Antibacterial and antifungal properties of essential oil components. **Journal of Essential Oil Research**, v. 1, n. 3, p. 119–128, 1989.

LEE, J. *et al*. The effect of controlled release of PDGF-BB from heparin-conjugated electrospun

PCL/gelatin scaffolds on cellular bioactivity and infiltration. **Biomaterials**, v. 33, n. 28, p. 6709–6720, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.017>.

LEVER, W. F. **Histopathology of the skin.** Philadelphia, London & Montreal: J. B. Lippincott Co., 1949.

LIMA JR, E.M.; SERRA, M. C. V. . **Tratado de Queimaduras**. [s.l: s.n.]

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, É. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 4, p. 393–408, ago. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962003000400002&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 1 dez. 2018.

MCCLEERY, R. S.; SCHAFFARZICK, W. R.; LIGHT, R. A. An experimental study of the effect of heparin on the local pathology of burns. **Surgery**, v. 26, n. 3, p. 548–64, 1 set. 1949. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18141326>. Acesso em: 25 set. 2018.

MCDANIEL, J. C. *et al*. ω-3 fatty acids effect on wound healing. **Wound Repair Regen**, v. 16, n. 3, p. 337–345, 2008.

MEDEIROS, A. C.; FILHO, A. M. D. Cicatrização das feridas cirúrgicas Healing of surgical wounds. **Journal of Surgigal and Clinical Research**, v. 7, n. 2, p. 87–102, 2016.

MIGUEL, S. P. *et al*. An overview of electrospun membranes loaded with bioactive molecules for improving the wound healing process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 139, p. 1–22, 1 jun. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641119300530>. Acesso em: 2 ago. 2019.

OLIVER, J. 済無No Title No Title. **Hilos Tensados**, v. 1, p. 1–476, 2019.

ORGAES, F. A. F. S. de *et al*. Estudo histopatológico do uso de heparina tópica em

queimaduras por escaldo em ratos. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 22, n. 1, p. 39–44, 2007.

ORIÁ, R. B. *et al*. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência Study of age-related changes in human skin using histomorphometric and autofluorescence approaches. **An Bras Dermatol**, v. 78, n. 4, p. 425–434, 2003.

PEREIRA, D. E. D.; SEGUNDO, D. E. M. Influência da Adição de Surfactantes em Fibras Altamente Alinhadas de Poli (caprolactona) obtidas por Eletrofiação 72/2015. 2015.

QU, J. *et al*. Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing. **Biomaterials**, v. 183, p. 185–199, 1 nov. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961218306045>. Acesso em: 2 ago. 2019.

RAMAKRISHNA, S. *et al*. **An Introduction to Electrospinning and Nanofibers**. [s.l.] WORLD SCIENTIFIC, 2005. v. 9

REDIGUIERI, C. F. **Gás ozonio como agente esterilizante de nanofibras eletrofiadas para engenharia tecidual: avaliação da segurança e eficácia.** Faculdade de Ciências Farmaceuticas - Universidade de São Paulo - USP, 2016.

REDIGUIERI, C. F. *et al*. Impact of sterilization methods on electrospun scaffolds for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 82, p. 181–195, 1 set. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305716303482>. Acesso em: 13 ago. 2019.

REZENDE, J. M. de; REZENDE, J. M. de. Curar algumas vezes, aliviar quase sempre, consolar sempre. **À sombra do Plátano: crônicas de história da medicina**, p. 55–59, 2009.

REZVANI GHOMI, E. *et al*. Wound dressings: Current advances and future directions.

Journal of Applied Polymer Science, v. 136, n. 27, p. 1–12, 2019.

SALIBA, M. J. The Effects and Uses of Heparin in the Care of Burns That Improves Treatment and Enhances the Quality of Life. **Acta chirurgiae plasticae**, v. 39, n. 1, p. 13–6, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9212486>.

SALIBA, M. J. J. Heparin in the Treatment of Burns: A Review. **Burns : journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 27, n. 4, p. 349–358, jun. 2001.

SCHNEIDER, R.; CORREA, D. S.; CARLOS, S. LIBERAÇÃO DE FÁRMACO. p. 2016–2018, [s.d.]

SHAH, J. B. The History of Wound Care. **Journal of the American College of Certified Wound Specialists**, v. 3, n. 3, p. 65–66, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcws.2012.04.002>.

SHIRAKATA, Y. *et al*. Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing. **Journal of Cell Science**, v. 118, n. 11, p. 2363 LP – 2370, 1 jun. 2005. Disponível em: <http://jcs.biologists.org/content/118/11/2363.abstract>.

SILVA, J. R. *et al*. Wound Healing and Omega-6 Fatty Acids: From Inflammation to Repair. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, p. 2503950, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/2503950>.

TEO, W. E.; RAMAKRISHNA, S. A Review on Electrospinning Design and Nanofibre Assemblies. **Nanotechnology**, v. 17, n. 14, p. R89–R106, jul. 2006.

VIDAL-TRECAN, G. *et al*. Differences between burns in rural and in urban areas: Implications for prevention. **Burns**, v. 26, n. 4, p. 351–358, 2000.

ZONG, J. *et al*. Fatty acid extracts facilitate cutaneous wound healing through activating AKT, ERK, and TGF-β/Smad3 signaling and promoting angiogenesis. **American Journal of Translational Research**, v. 12, n. 2, p. 478–492, 2020.

ANEXO I

Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

UFAM

Manaus, 04 de julho de 2019

Termo de Anuência

Para os devidos efeitos, eu, Walter Ricardo Brito, Professor Adjunto, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal do Amazonas, e coordenador do Laboratório de Bioeletrônica e Eletroquímica – LABEL, declaro **Anuência** ao Projeto de Pesquisa intitulado **"Eficácia das membranas de poli ε-caprolactona (PCL) com liberação controlada de medicamentos no tratamento de feridas"**.

Cordialmente,

Walter Ricardo Brito
Coordenador LABEL, Central Analítica,
Professor Adjunto, Departamento de Química,
Instituto de Ciências Exatas
Universidade Federal do Amazonas
Av. Rodrigo Otávio, 6.200 - Coroado I
69077-000 Manaus, AM

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
Programa de Pós-Graduação em Química
Mestrado e Doutorado

ANEXO II

TERMO DE ANUÊNCIA

Eu Prof. Dr. Joel Lima da Silva Junior, vinculado à **Universidade Federal do Amazonas**, declaro que o participo do projeto de pesquisa "EFICÁCIA DAS MEMBRANAS DE POLI E – CAPROLACTONA (PCL) COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS da mestranda **JOELMA CAVALCANTE RICARDO**, pertencente ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia – Mestrado Profissional em Cirurgia, área de concentração Cirurgia Minimamente Invasiva como COLABORADOR.

Manaus, 11 de julho de 2019

Prof. Dr. Joel Lima da Silva Junior
UFAM/FCA/DPAV

ANEXO III

GOVERNO DO ESTADO DO
AMAZONAS

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA

O Hospital e Pronto Socorro 28 de Agosto, no uso de suas atribuições, autoriza os pesquisadores Dr Jonas Byrk seu(s) RG, CPF, Professor do PPGRACI, UFAM, de matrícula funcional e orientador da pesquisa e sua aluna Joelma Cavalcante Ricardo, mestranda deste curso e nº da matrícula institucional, a realizarem a observação da eficácia da aplicação de membranas poliméricas com a liberação controlada de medicamentos com os pacientes portadores de feridas limpas em fase de epitelização desta unidade e acompanhados pela Comissão de Curativos do HPS 28 de Agosto, para a realização do Projeto de Pesquisa **Eficácia das membranas de poli ε-caprolactona (PCL) com liberação controlada de medicamentos no tratamento de feridas**: estudo randomizado, comparativo e controlado, que tem por objetivo primário avaliar a aplicação clínica das membranas.

Os pesquisadores acima qualificados se comprometem a:

1- Iniciarem a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

2- Obedecerem às disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.

3- Assegurarem a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais e/ou contatadas diretamente, de modo a proteger suas imagens, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição, respeitando deste modo as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS Nº 466/2012, e obedecendo as disposições legais estabelecidas na Constituição Federal Brasileira, artigo 5º, incisos X e XIV e no Novo Código Civil, artigo 20.

Manaus, 22 de janeiro de 2019.

(X) Concordamos com a solicitação ( ) Não concordamos com a participação

EDUARDO MELO DE MESQUITA JÚNIOR
Diretor do Hospital e Pronto Socorro 28 de Agosto

Av. Mário Ypiranga, 1581-Adrianópolis,
CEP 69.057.002 - Manaus/Amazonas
Tel.: (92) 3643-7100/Fax: 3643-7108

SECRETARIA DE
ESTADO DE SAÚDE

ANEXO IV

PODER EXECUTIVO
MINISTERIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
NÚCLEO DE ESTUDOS COMPORTAMENTAIS E ACUPUNTURA

TERMO DE ANUENCIA DA VERSAO DE TCMP

Eu, Jonas Byk, orientador da mestranda **JOELMA CAVALCANTE RICARDO,** no TCM, EFICÁCIA DAS MEMBRANAS DE POLI E-CAPROLACTONA (PCL) COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS declaro estar de acordo com a versão parcial apresentada pela referida aluna, seguindo as orientações dos avaliadores da disciplina Seminarios em Pesquisa Cirurgica PGCIR 504.

Manaus, 23 de maio de 2019

Prof. Dr. Jonas Byk

Prof. Dr. Jonas Byk

Página 1

ANEXO IV

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia da liberação controlada de fármacos cicatrizantes por membranas de Poli (¿-caprolactona) (PCL) obtidas por eletrofiação no tratamento de feridas complexas, livres de infecção, em pacientes portadores de doenças vasculares com ou sem possibilidade de tratamento cirúrgico: estudo randomizado, comparativo e controlado.

Pesquisador: JOELMA CAVALCANTE RICARDO
Área Temática:
Versão: 3
CAAE: 04335418.9.0000.5020
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina - UFAM
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.177.613

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM

Continuação do Parecer: 3.177.613

Contemplado, Termo de Anuência Contemplado e assinado pelo Diretor do HPS28 de Agosto em Manaus, Sr.Dr. Eduardo Melo de Mesquita Junior, Instrumentos de coleta de dados - Apensados.Critérios de Inclusão e Exclusão - Contemplados.Riscos e Benefícos - Contemplados.- Carta de Confidencialidade - Apensada.Folha de Rosto - Apensada e assinada eplo Coordenador do PPGRACi, prof.Dr.Ivan Tramujas da Costa e Silva

Recomendações:
Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Diante do exposto somos de parecer pela Aprovação,SMJ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1260344.pdf	26/02/2019 16:06:35		Aceito
Outros	Projeto_corrigidoCEP.docx	24/01/2019 22:49:07	JOELMA CAVALCANTE RICARDO	Aceito
Outros	TCLE_CORRIGIDO.docx	24/01/2019 22:46:37	JOELMA CAVALCANTE RICARDO	Aceito
Outros	Carta_resposta.docx	24/01/2019 22:45:50	JOELMA CAVALCANTE RICARDO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PCT_ppgraci_2018_mestrado.docx	27/11/2018 01:49:46	JOELMA CAVALCANTE RICARDO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versaocorrigida_V1.docx	27/11/2018 01:45:59	JOELMA CAVALCANTE RICARDO	Aceito
Folha de Rosto	1006.pdf	26/11/2018 14:13:43	JOELMA CAVALCANTE RICARDO	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Endereço: Rua Teresina, 495
Bairro: Adrianópolis **CEP:** 69.057-070
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3305-1181 **E-mail:** cep.ufam@gmail.com

APÊNDICIE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Olá!

Convidamos o (a) Sr (a) para participar como voluntário de um estudo da Universidade Federal do Amazonas: O título do estudo é **"**Avaliação Da Aplicabilidade De Membranas De Poli (E – Caprolactona) Carregadas Com Fármacos No Tratamento De Feridas.**"**

Responsabilidade do pesquisador **Jonas Byk**, contato: (92)3305-4747 e (92) 3305-4950 (telefone institucional) e-mail: jonas.byk@hotmail.com, Curriculo Lattes http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4770473J1; Endereço do local de trabalho: Departamento de Patologia e Medicina Legal – Faculdade de Medicina da UFAM, Rua. Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, 69020-160. Farão parte do projeto, A aluna; **Joelma Cavlacante Ricardo** joelmaricardo@ufam.edu.br; (92) 3305.4950 Curriculo Lattes http://lattes.cnpq.br/9994982157498318- mestranda do PPGRACI - UFAM, Rua Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, 69020-160; O contato com os pesquisadores pode ser feito na instituição no horário comercial e durante o período diurno os celulares, deixando o período noturno para casos de urgência e emergência.**O objetivo geral da Pesquisa é:**Avaliar se essas membranas quando usadas em curativos tem ou não a capacidade de melhorar ou acelerar a cura da ferida.

Serão três grupos sendo testados, definidos por sorteio/distribuição aleatória:

Grupo 1 - com feridas tratadas com a membrana liberando ácidos graxos essenciais.

Grupo 2 - com feridas tratadas com a membrana liberando heparina sódica.

Grupo3 - com feridas tratadas somente com a membrana sem a liberação de medicamentos

Nem você, nem a equipe de curativos envolvida, e nem os pesquisadores, saberão a qual grupo você pertence.

Os critérios que usamos para lhe convidar por você ser uma pessoa adulta, de posse de suas faculdades mentais, responsável legalmente por si mesmo, e encontra-se internado no hospital pronto socorro 28 de agosto tratando de feridas limpas em fase

de cicatrização, com necessidade de proteção das feridas por não ter indicação ou condição de enxertia.

Será colocada uma membrana em cima do seu ferimento, que somente será retirada quando estiver úmida. O curativo acima da membrana será todos os dias. A membrana será utilizada até a sua ferida cicatrizar ou o médico suspender. Sua participação é voluntária e se dará por meio de controle clínico realizado por uma equipe composta por diversos profissionais, que vai avaliar por escrito sua evolução clínica e os resultados dos curativos. Participando ou não da pesquisa o seu tratamento ocorrerá da mesma maneira, com os curativos do hospital. **Os riscos podem ser**: Toda pesquisa com seres humano envolve riscos em tipos e gradações variadas. Ha possibilidade de danos à sua dimensão física (pode haver piora), psíquica (você pode ficar abalado emocionalmente), moral (você pode se sentir exposto), intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente, incluindo nesta:Os materiais usados para fabricar a membrana têm seu uso comercial autorizado e amplamente estudado.O material usado na membrana é o mesmo usado para a fabricação de fios de sutura no corpo humano, não oferecendo riscos por si na aplicação na superfície do corpo, o polímero não é tóxico, exceto por uma pequena irritação no lugar do implante que é a reação esperada para a função, podendo provocar dor local. O medicamento heparina sódica é um produto de origem animal, usado para evitar a coagulação do sangue, podendo causar alergias e sangramento local (esperado o de pequeno volume), hematoma, equimose, urticaria, eczema, eritema, eritrodermia, dor no local de aplicação. Os ácidos graxos essenciais já são usados nas feridas, mas pode haver reação alérgica inesperada, causando urticária, eczema, eritema, dor no local da aplicação. Pode ocorrer a reinfecção da lesão, inerente ao procedimento e possível de acontecer em qualquer parte do processo. Aumento no tempo de internação.

A equipe do projeto está preparada para diagnosticar e tratar todas as complicações descritas acima gratuitamente e serão obedecidas todas as normas de segurança para evitar riscos.

caso ocorra algum dano decorrente a sua participação no estudo, o(a) sr. (a) será indenizado conforme a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012, IV.3. h,IV.4c e V.7, que assegura seu direito a indenizações e cobertura material para reparação a possível dano causado pela pesquisa, de modo que

o(a) sr.(a) e/ou seu acompanhante serão acompanhados pela pesquisadora ao serviço de atendimento que responda ao problema ocorrido, sendo todos os gastos relacionados ao dano e a sua resolução de responsabilidade da pesquisadora, entretanto, se o(a) sr(a) tiver qualquer despesa com o dano ocorrido, ela será integralmente ressarcida em espécie.

Os benefícios podem ser:

Possível melhor e mais rápida recuperação, diminuição do tempo de internação, ausência efeitos farmacológicos/toxicológicos, assim como também colaborar para a coleta de dados de pesquisa que serão usados para análises para entender o uso destas membranas de menor custo de fabricação e melhoria de acesso para toda a população.

O maior benefício é o de ajudar na procura de um material mais barato e de mais fácil acesso para ser ofertado a população.Se depois de aceitar sua participação, o(a) Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo à sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. caso ocorra algum dano decorrente a sua participação no estudo, o(a) sr. (a) será indenizado conforme a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012, IV.3. h,IV.4c e V.7, que assegura seu direito a indenizações e cobertura material para reparação a possível dano causado pela pesquisa, de modo que o(a) sr.(a) e/ou seu acompanhante serão acompanhados pela pesquisadora, atendimento que responda ao problema ocorrido, sendo todos os gastos relacionados ao dano e a sua resolução de responsabilidade da pesquisadora, entretanto, se o(a) sr(a) tiver qualquer despesa com o dano ocorrido, ela será integralmente ressarcida em espécie. Os participantes encontrando-se internados em unidade de atendimento público de saúde não terão geração de despesas, a aqueles que necessitarem acompanhamento ambulatorial, se forem necessárias visitas médicas mais frequentes do que o seu tratamento normalmente exigiria; será ressarcida a despesa gerada com transporte, com provimento prévio de vales. O material usado nos curativos ambulatoriais será oferecido GRATUITAMENTE pela equipe responsável pela pesquisa, as outras necessidades dos pacientes que forem geradas (causadas) em decorrência do estudo, serão ressarcidas conforme os Itens II.21 e IV.3.g, (Resolução CNS nº. 466 de 2012),

que cita “O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não deve conter ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao participante da pesquisa abrir mão de seus direitos, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.”Caso ocorra qualquer dano, o (a) Sr (a) receberá tratamento na própria instituição e cobertura material para reparação do dano causado pela pesquisa ao participante da pesquisa bem como assistência em virtude de danos decorrente da pesquisa ou agravo imediato ou posterior, direto ou indireto, ao indivíduo ou à coletividade, decorrente da pesquisa.Todos os participantes da pesquisa têm o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios decorrentes da participação no estudo ao participante, pelo tempo que for necessário (Itens II.3.1 e II.3.2, da Resolução CNS nº. 446 de 2012). **É de responsabilidade do pesquisador, do patrocinador do estudo e das instituições participantes, a prestação de assistência integral e acompanhamento do participante da pesquisa que vier a sofrer tais danos.** O pesquisador e a instituição envolvida proporcionarão assistência GRATUITA, imediata, bem como responsabilizarem-se pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa, por tempo indeterminado, incluso ao final da pesquisa, sendo uma recomendação tanto do médico do estudo quanto do médico pessoal, com fornecimento GRATUITO do produto conforme Item III.3.d, da Resolução CNS n° 466 de 2012);TCLE RESSARCIMENTO.

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, no entanto será assegurada sua garantia de sigilo, **sua identidade não será divulgada**, sendo guardada sob numeração do prontuário ao qual somente os médicos, você e a equipe assistente terão acesso, este prontuário será vinculado a outra numeração e a um código de cor que será relacionada ao grupo ao qual você pertencerá e que somente dará acesso aos dados dos resultados, sem os relacionar à sua pessoa**. Mesmo na análise final e na publicação da pesquisa seu nome e sua imagem não serão relacionados aos dados**, <u>as imagens das feridas terão somente relação numérica codificada com os seus dados, conforme os itens III.2.i e IV.3.e (Resolução CNS nº. 466 de 2012). Serão fotografadas as lesões no primeiro e no último dia de uso da membrana. Seu rosto e seu nome não serão registrados.</u> Nas planilhas de dados, você será codificado por um número e a partir deste número será preenchido um formulário com seus dados e os de sua evolução, assim como o registro fotográfico de sua ferida, a este

formulário só você, a equipe e o coordenador possuem o acesso, evitando a exposição do seu nome ou de alguma informação que o exponha. Bem como é assegurado seu direito de acesso ao prontuário. Caso haja acesso as informações por pessoas não autorizadas, comprometemos a ressarcir os danos (conforme a lei 466/2012). A equipe prevê procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros (conforme a lei 466/2012)A equipe de execução (professor e aluna) se comprometem a confidencialidade e sigilo, onde asseguram:1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;3. A não me apropriar de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;4. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.Você tem liberdade de recusa desta participação e isso não implicará no atendimento de outros segmentos para o seu tratamento. Será concedido o tempo de cinco dias para que você possa refletir, consultando, se necessário, seus familiares ou outras

pessoas que possam ajuda-lo na tomada dessa decisão, que deve ser livre e esclarecida (item IV.1.c. da Resolução CNS nº. 466 de 2012).

Esta pesquisa foi submetida ao conselho de ensino e pesquisa (CEP)

O CEP é um colegiado (grupo de pessoas da nossa sociedade) formado em todas as instituições que realizam pesquisa envolvendo seres Humanos no Brasil, ele é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas e foi criado para defender os participantes em sua integridade e dignidade. Você pode contatar o CEP da UFAM na Escola de Enfermagem de Manaus, em horário comercial, na sala 07, que fica na rua Terezina, 495 – Adrianópolis – Manaus – AM, ou pelos telefones de nº (92)3305-1181 ramal 2004/ (92)9171-2496, ou pelo E-mail : cep@ufam.edu.br - cep.ufam@gmail.com

Consentimento pós-informações:

Eu,_____,
RG_____ fui informado(a) sobre o que os pesquisadores querem fazer e porque precisam da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada em termos financeiros e que posso sair do projeto quando quiser. Concordo também com o uso das imagens das lesões para documentação, apresentação e divulgação dos resultados.

Este documento é emitido em duas vias idênticas, impresso frente e verso, que serão ambas assinadas por mim e pelo (a) pesquisador(a), e que terei uma das vias como posse.

Manaus/AM. Data: ___/ ____/ ___

Assinatura do(a) participante:
_____

Impressão datiloscópica

Assinatura da mestranda (Joelma Cavalcante Ricardo):
_____

Assinatura do(a) participante:
_____

Assinatura do pesquisador responsável (Jonas Byk):
_____

APÊNDICE B

TABELA 1

Maleabilidade	Maleável / Média/ Imaleável
Compressibilidade	Compressível/Média/Incompressível
Propriedades de resistência à fadiga – pode tolerar a deformação mecânica?	Sim/Não
Capacidade de cura	Avaliada pelo programa Image J
Alongamento	Alongável / Média/ Não Alongável
Tempo de troca	Dias
Adesão interfacial	Alta / Média / Baixa
Reação alérgica	Não houve/Prurido/Eritema/Edema
Umidade	Alta / Média / Baixa